

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 2 月 26 日 (26.02.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/016587 A1

(51) 国際特許分類: C07D 207/16, A61K 31/4025, 31/403, 31/404, 31/4245, 31/427, 31/428, 31/429, 31/437, 31/438, 31/4439, 31/454, 31/5377, 31/541, 45/00, A61P 3/04, 3/10, 13/08, 17/00, 35/04, 37/00, 37/04, 43/00, C07D 277/56, 401/06, 401/14, 403/06, 405/14, 413/14, 417/06, 417/14, 471/04, 513/04

(YAMAMOTO, Susumu) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihisa); 〒103-0013 東京都 中央区 日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口第 2 ビル 7 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/010401

(22) 国際出願日: 2003 年 8 月 18 日 (18.08.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(30) 優先権データ:
特願2002-238673 2002 年 8 月 19 日 (19.08.2002) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中井 久郎 (NAKAI, Hisao) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 近藤 隆史 (KONDO, Takashi) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 山本 晋

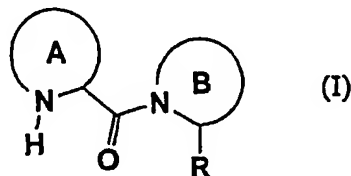
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NITROGEN-CONTAINING COMPOUNDS

(54) 発明の名称: 含窒素化合物



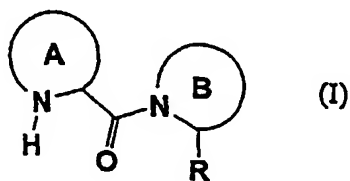
(57) Abstract: A compound represented by the following general formula (I) and its salt: (I) wherein the ring A represents a nitrogen-containing heterocycle; the ring B represents an optionally substituted 5-membered heterocycle; R represents hydrogen or cyano; and other symbols are each as defined in the description. Because of having a DPP-IV inhibitory activity, the compounds represented by the general formula (I) are useful as preventives and/or remedies for type 2 diabetes, obesity, autoimmune diseases, cancer metastasis, HIV-infection, skin diseases, prostate hyperplasia, etc.

[続葉有]



(57) 要約:

式 (I) で示される化合物およびその塩。



(式中、環Aは含窒素複素環を表わし、環Bは置換されてもよい5員複素環を表わし、Rは水素原子またはシアノ基を表わし、その他の記号は明細書に記載の通り。)

式 (I) で示される化合物は、DPP-IV 阻害活性を有し、2型糖尿病、肥満、自己免疫疾患、癌転移、HIV感染、皮膚病および前立腺肥大等の予防および／または治療薬として有用である。

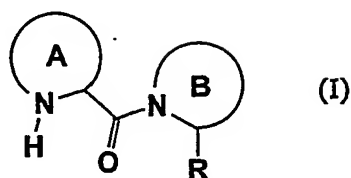
明 細 書

含窒素化合物

5 技術分野

本発明は、含窒素化合物に関する。

さらに詳しくは、一般式 (I)



- (式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示される化合物およびその塩、それらの製造方法、およびそれらを有効成分とする医薬に関する。

背景技術

- ジペプチジルペプチダーゼ IV (DPP-IV) はN末端から2番目にプロリンまたはアラニンを有するペプチド鎖からジペプチド (Xaa-Pro または Xaa-Ala) を產生するセリンプロテアーゼである。DPP-IV は哺乳動物組織中に広く分布し、特に腎臓、肝臓、腸管上皮、胎盤ならびに血漿中に存在することが知られており、さまざまな生理活性ペプチドの代謝に関与している。なかでも、強力なインスリン分泌能を有し食後の血糖値調節を担う生体内物質グルカゴン様ペプチド (GLP-1) を不活性化する酵素としての DPP-IV の役割が注目されている。

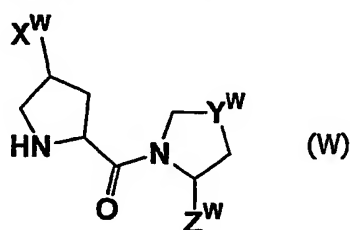
GLP-1 の生理作用として、膵臓からのインスリン分泌促進作用のみならず、胃排出時間延長作用、摂食抑制作用が知られている。実際、GLP-1 を皮下に持続投与することによる、インスリン非依存型糖尿病 (2 型糖尿病) の治療

が試みられている。しかしながら GLP-1 は生体内においては数分で代謝される。その中でも特に DPP-IV による代謝は重要であり、DPP-IV は GLP-1 を速やかに切断して不活性型 GLP-1 を産生する。この不活性型 GLP-1 が GLP-1 レセプターに対し拮抗作用することから、GLP-1 の生理的作用がさらに減弱化する可能性がある。したがって、DPP-IV 阻害により GLP-1 の分解を抑制する方法は、GLP-1 作用増強のアプローチとして最良と考えられる。すなわち、DPP-IV を阻害することにより、GLP-1 の作用を高め、インスリン分泌を亢進し糖代謝を改善することができ、2 型糖尿病治療に有用であると期待される。また摂食抑制作用から抗肥満薬としても期待できる。

- 10 また DPP-IV は神経ペプチドであるニューロペプチド Y の代謝、免疫担当細胞である T 細胞の活性化、癌細胞の内皮への接着、HIV ウイルスのリンパ球への進入に関与していることが知られている。したがって、DPP-IV の阻害は、自己免疫疾患、癌転移、HIV 感染等の治療に有用であると考えられる。

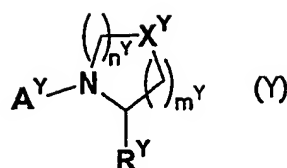
また、乾癬・慢性関節リウマチ及び扁平苔癬患者の皮膚繊維芽細胞において高い DPP-IV の発現が見出されていること、前立腺肥大の患者で高い DPP-IV 活性が見出されていることから、DPP-IV の阻害は、皮膚病及び良性の前立腺肥大にも有効であることが期待される。

一方、WO02/14271 号明細書には、一般式 (W)



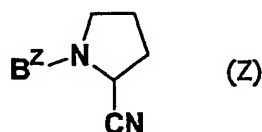
- 20 (式中、すべての記号の定義は当該明細書中に記載されている。) で示される化合物が DPP-IV 阻害活性を有することが記載されている。

WO95/15309 号明細書には、一般式 (Y)



(式中、すべての記号の定義は当該明細書に記載されている。) で示される化合物が DPP-IV 阻害活性を有することが記載されている。

WO01/55105 号明細書には、一般式 (Z)



5

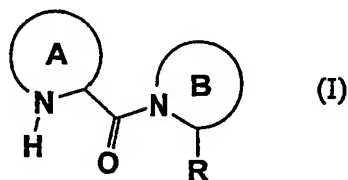
(式中、すべての記号の定義は当該明細書に記載されている。) で示される化合物が DPP-IV 阻害活性を有することが記載されている。

発明の開示

- 10 本発明者らは、DPP-IV 阻害活性を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行った結果、一般式 (I) で示される化合物が目的を達成することを見出した。

本発明の一般式 (I) で示される化合物は、DPP-IV 阻害剤としては全く知られていない化合物である。

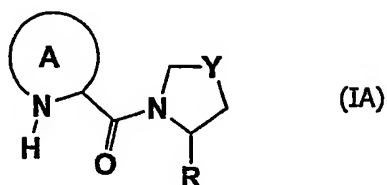
- 15 本発明は、
[1] 一般式 (I)



(式中、環 A は置換基を有してもよい含窒素複素環を表わし、環 B は置換基を有してもよい 5 員複素環を表わし、R は水素原子またはシアノ基を表わ

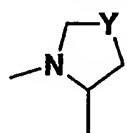
す。)で示される化合物またはその塩、

[2] 一般式 (IA)



(式中、Yは $-\text{CH}_2-$ 、酸素原子、窒素原子、または酸化されてもよい硫黄

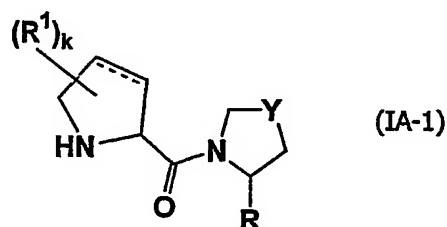
5 原子を表わし、



で示される環は置換基を有してもよく、その他の記号は前項[1]

と同じ意味を表わす。)で示される前項[1]記載の化合物またはその塩、

[3] 一般式 (IA-1)



10 (式中、k個の R^1 はそれぞれ独立して、

(1) 1～5個の R^2 によって置換されてもよいC 1～8炭素鎖、

(2) 1～5個の R^3 によって置換されてもよい炭素環、

(3) 1～5個の R^3 によって置換されてもよい複素環(この複素環の炭素原子が環Aと結合する。)を表わすか、または

15 (4) 環Aの隣接する炭素原子、もしくは同一の炭素原子と一緒に二つの R^1 が炭素環または複素環を形成し(この環はさらに1～5個の R^3 によって置換されてもよい。)、

R^2 は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、オキソ、 OR^{10} 、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 SR^{10} 、

SO_2R^{13} 、 COOR^{10} 、 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 COR^{13} 、 $=\text{N}-\text{OR}^{10}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 OCOR^{13} 、 $\text{OSO}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{COOR}^{10}$ 、 OCOOR^{10} 、 $\text{OCONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{SO}_2\text{OR}^{10}$ 、 $\text{OSO}_2\text{OR}^{10}$ 、 SOR^{13} 、1～5個の R^3 によって置換されてもよい炭素環または1
 5 ～5個の R^3 によって置換されてもよい複素環を表わし、
 R^3 は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、オキソ、 OR^{10} 、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 SR^{10} 、 SO_2R^{13} 、 COOR^{10} 、 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 COR^{13} 、 $=\text{N}-\text{OR}^{10}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 OCOR^{13} 、 $\text{OSO}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{COOR}^{10}$ 、 OCOOR^{10} 、 $\text{OCONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{SO}_2\text{OR}^{10}$ 、 $\text{OSO}_2\text{OR}^{10}$ 、 SOR^{13} 、置換基を有してもよい炭素環または置換基を有してもよい
 10 複素環から選択される1～5個の基によって置換されてもよいC1～8炭素鎖、
 ハロゲン、ニトロ、シアノ、オキソ、 OR^{10} 、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 SR^{10} 、 SO_2R^{13} 、 COOR^{10} 、 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 COR^{13} 、 $=\text{N}-\text{OR}^{10}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 OCOR^{13} 、 $\text{OSO}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{CONR}^{11}\text{COR}^{13}$ 、 $\text{CONR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{COOR}^{10}$ 、 OCOOR^{10} 、 $\text{OCONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{SO}_2\text{OR}^{10}$ 、 $\text{OSO}_2\text{OR}^{10}$ 、 SOR^{13} 、置換基を有してもよい炭素環または置換基を有してもよい複素環を表わし、
 R^{10} は

- 20 (1) 水素原子、
 (2) 置換基を有してもよいC1～8炭素鎖、
 (3) 置換基を有してもよい炭素環、または
 (4) 置換基を有してもよい複素環を表わし、
 R^{11} 、 R^{12} および R^{14} はそれぞれ独立して、

- 25 (1) 水素原子、
 (2) 置換基を有してもよいC1～8炭素鎖、

(3) 置換基を有してもよい炭素環、

(4) 置換基を有してもよい複素環、

(5) COR^{13} 、または

(6) SO_2R^{13} を表わし、

5 R^{13} は

(1) 置換基を有してもよいC 1～8 炭素鎖、

(2) 置換基を有してもよい炭素環、または

(3) 置換基を有してもよい複素環を表わし、

k は0または1～5の整数を表わし、

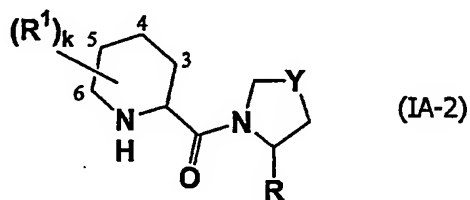
10 --- は単結合または二重結合を表わす。

ただし、 --- が単結合のとき、 k は1～5の整数である。その他の記号は

前項 [1] および [2] 記載と同じ意味を表わす。) で示される前項 [1]

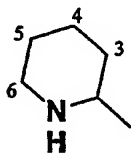
記載の化合物またはその塩、

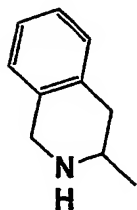
[4] 一般式 (IA-2)



15

(式中、すべての記号は前項 [1] および [2] と同じ意味を表わす。

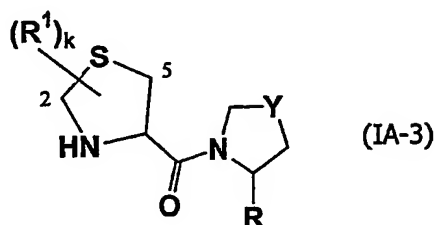
ただし、 で示される環は2つの R^1 と一緒になって



を形成しない。)

で示される前項 [1] 記載の化合物またはその塩、

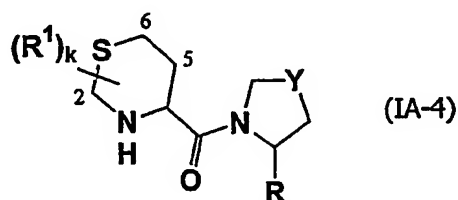
[5] 一般式 (IA-3)



(式中、すべての記号は請求の範囲第2項と同じ意味を表わす。) で示され

5 る基である前項 [1] 記載の化合物またはその塩、

[6] 一般式 (IA-4)



(式中、すべての記号は請求の範囲第2項と同じ意味を表わす。) で示される基である前項 [1] 記載の化合物またはその塩、

10 [7] 前項 [1] 乃至 [5] のいずれかに記載の一般式 (I) で示される化合物またはその塩を有効成分とするジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害剤、

[8] ジペプチジルペプチダーゼ IV 介在性疾患の予防および／または治療剤である前項 [7] 記載の剤、

[9] ジペプチジルペプチダーゼ IV 介在性疾患が、糖尿病、肥満、自己免疫疾患、癌転移、HIV 感染、皮膚病または前立腺肥大である前項 [8] 記載の剤、

[10] 一般式 (I) で示される化合物またはその塩と前項 [1] 記載の PPAR アゴニスト、スルホニル尿素系血糖低下剤、インスリン感受性増強剤、 α -グルコシダーゼ阻害薬および速効型インスリン分泌促進剤から選択され

る1種または2種以上の剤とを組み合わせるジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤、

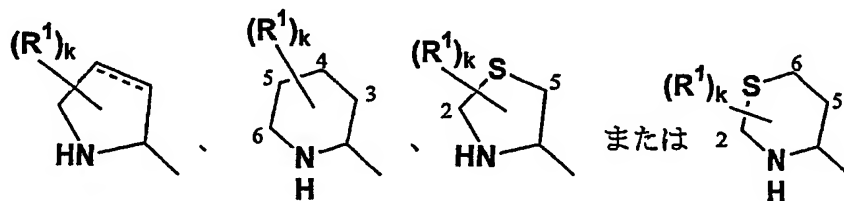
〔11〕哺乳動物に有効量の一般式(I)で示される化合物またはその塩を投与することからなるジペプチジルペプチダーゼIVの阻害方法、

- 5 〔12〕ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤を製造するための一般式(I)で示される化合物またはその塩の使用、

〔13〕前項〔1〕記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物、および

〔14〕前項〔1〕記載の化合物のプロドラッグに関する。

- 10 本明細書中、環Aによって表わされる含窒素複素環は、



を表わす。

本明細書中、C1～8炭素鎖とは、C1～8アルキル、C2～8アルケニル、C2～8アルキニル、C1～8アルキリデン、C3～8アルケニリデン
15 およびC3～8アルキニリデンを表わす。

C1～8アルキルとは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルおよびその異性体を意味する。

C2～8アルケニルとは、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニルおよびその異性体を意味する。

- 20 C2～8アルキニルとは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニルおよびその異性体を意味する。

C1～8アルキリデンとは、メチリデン、エチリデン、プロピリデン、ブチリデン、ペンチリデン、ヘキシリデン、ヘプチリデン、オクチリデンおよ

びその異性体を意味する。

C 3～8アルケニリデンとは、プロペニリデン、ブテニリデン、ペンテニリデン、ヘキセニリデン、ヘプテニリデン、オクテニリデンおよびその異性体を意味する。

- 5 C 3～8アルキニリデンとは、プロピニリデン、ブチニリデン、ペンチニリデン、ヘキシニリデン、ヘプチニリデン、オクチニリデンおよびその異性体を意味する。

本明細書中、ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を意味する。

- 10 本明細書中、「炭素環」には、「C 3～15の単環式、二環式または三環式炭素環」が含まれる。

- 「C 3～15の単環式、二環式または三環式炭素環」には、C 3～15の単環、二環または三環式炭素環アリアル、その一部または全部が飽和されている炭素環、スピロ結合した二環式炭素環および架橋した二環式炭素環が含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロ
- 15 ヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペ
- 20 ンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、スピロ [4. 4] ノ
- 25 ナン、スピロ [4. 5] デカン、スピロ [5. 5] ウンデカン、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプター-2-エン、ビスクロ [3.

1. 1] ヘプタン、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプター-2-エン、ビシクロ [2. 2. 2] オクタン、ビシクロ [2. 2. 2] オクター-2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン、ノルボルナン等が挙げられる。

本明細書中、「複素環」には、「3～15員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む単環式、二環式または三環式複素環」が含まれる。

「3～15員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む単環式、二環式または三環式複素環」には、3～15員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい単環、二環または三環式ヘテロ環アリアルが含まれる。

3～15員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、単環、二環または三環式ヘテロ環アリアルとしては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾジオキソール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾア

ゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベン
ゾトリアゾール、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、
ジベンゾフラン、キサントエン、ジベンゾチオフエン、フェノチアジン、フェ
ノキサジン、フェノキサチン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナ
ントロリン、ペリミジンなどが挙げられる。

酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子
を含む、一部または全部飽和された3～15員の単環、二環または三環式ヘ
テロ環アリアルとしては、例えば、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピ
ロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、
10 テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリ
ジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒド
ロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、
パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パ
ーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒド
15 ロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジ
アゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、
ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロ
オキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフ
エン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピ
20 ラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジ
ヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒ
ドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジ
ン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジ
ヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、
25 ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テ
トラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、

- テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール (チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオ

キサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキサラン、ジオキサ
5 ジン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアンなどが挙げられる。

本明細書中、隣接する炭素原子に結合する二つの R^1 が一緒になって環（環Aと縮合する環）を形成する場合のかかる環としては、C 3～10の単環式、
10 二環式または三環式の飽和または不飽和炭素環を表わし、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロノネン、シクロデセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオ
15 クタジエン、シクロノナジエン、シクロデカジエン、ベンゼン、ナフタレン、インダンなどが挙げられる。

本明細書中、同一炭素原子に結合する二つの R^1 が一緒になってスピロ炭素環（環C）を形成する場合のかかる環としては、C 3～15の単環式、二環式または三環式の飽和または不飽和炭素環を表わし、例えば、シクロプロ
20 パン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロノネン、シクロデセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、シクロノナジエン、シクロデカジエン、ジヒドロナフタレン、テ
25 トラヒドロナフタレン、インデン、インダン、フルオレンなどが挙げられる。

本明細書中、隣接する炭素原子に結合する二つの R^1 が一緒になって環（環

Aと縮合する環)を形成する場合のかかる環としては、飽和または一部不飽和の3～10員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む単環または二環式複素環を表わし、例えば、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、ピラゾール、イミダゾリジン、チアゾリジン、オキサゾリジン、ピロリジン、ジヒドロピロール、ピペリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン、テトラヒドロチアイン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、インドリン、インダゾール、ベンゾジオキソール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、キナゾリン、ナフチリジン、フタラジン、キノキサリン、シンノリン、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカンなどが挙げられる。

本明細書中、同一炭素原子に結合する二つのR¹が一緒になってスピロ複素環(環C)を形成する場合のかかる環としては、飽和または一部不飽和の3～10員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む単環または二環式複素環を表わし、例えば、オキセタン、アゼチジン、ピロリジン、ジヒドロピロール、ピペリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン、テトラヒドロチアイン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロインドール、パーヒドロインドールなどが挙げられる。

本明細書中、「置換基を有してもよいC1～8炭素鎖」における「C1～8炭素鎖」とは、前記の「C1～8炭素鎖」と同じ意味を表わす。

本明細書中、「置換基を有してもよいC1～8炭素鎖」における「置換基」とは、例えば、水酸基、C1～8アルコキシ、モノ(C1～8アルキル)ア

ミノ、ジ (C 1～8アルキル) アミノ、C 2～8アシル、C 1～8アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、カルボキシ、ハロゲン、(C 1～8アルキル) スルホニルアミノ、C 2～8アシルアミノ、フェニル、C 3～8シクロアルキル、およびピリジルから選択される1～5個の基が挙げられる。

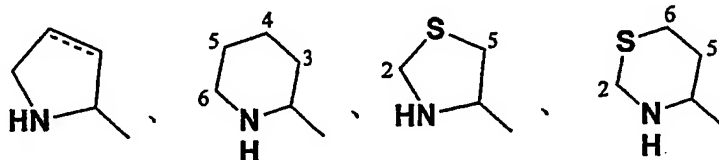
本明細書中、「置換基を有してもよい炭素環または複素環」における「炭素環」および「複素環」とは、前記の「炭素環」および「複素環」と同じ意味を表わす。

本明細書中、「置換基を有してもよい炭素環または複素環」における「置換基」とは、例えば、C 1～8炭素鎖、水酸基、C 1～8アルコキシ、モノ (C 1～8アルキル) アミノ、ジ (C 1～8アルキル) アミノ、C 2～8アシル、C 1～8アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、カルボキシ、ハロゲン、(C 1～8アルキル) スルホニルアミノ、C 2～8アシルアミノ、フェニル、C 3～8シクロアルキル、およびピリジルから選択される1～5個の基が挙げられる。

本明細書中、環Bによって表わされる「含窒素5員環」とは、例えば、ピロリジン、オキサゾリジンまたは硫黄原子が酸化されてもよいチアゾリジンを表わす。

本明細書中、環Bによって表わされる「置換基を有してもよい5員複素環」における「置換基」とは、上記の「置換基を有してもよい炭素環または複素環」における「置換基」と同じ意味を表わす。

本発明において、環Aで示される含窒素複素環としては、



のいずれも好ましい。


すなわち、一般式 (I) で示される化合物のうち、一般式 (IA-1)、(IA-2)、(IA-3)、(IA-4) で示される化合物のいずれも好ましい。

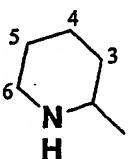
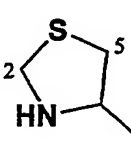
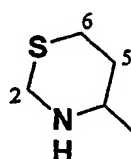
R^1 としてはいずれの基も好ましいが、より好ましくは置換基を有してもよいC1~8アルキル、置換基を有してもよいC2~8アルケニル、置換基を有してもよいC2~8アルキニル、置換基を有してもよいC1~8アルキリデン、置換基を有してもよい炭素環、置換基を有してもよい複素環である。

より好ましくは、 R^1 は、置換基を有してもよいC1~8アルキル、置換基を有してもよい炭素環、置換基を有してもよい複素環である。炭素環としては、C3~8シクロアルカン、ベンゼン、アダマンタンが好ましく、複素環としてはピリジン、フラン、チオフェン、チアゾール、ベンゾジオキソールが好ましい。 R^1 がベンゼンのとき、ベンゼンの置換基としては、置換されてもよいアルキル、水酸基、C1~8アルコキシ、アシル、フェノキシ、カルボキシ、 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{OSO}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、ハロゲン、シアノ、置換されてもよい炭素環、置換されてもよい複素環が挙げられる。

特に、 R^1 がベンゼンのとき、ベンゼンは置換基として水酸基を有し、任意にさらにC1~8アルキル、C1~8アルコキシ、シアノ、フェノキシを有するものが好ましい。

また、環Aの置換基である R^1 の二つが一緒になってスピロ環Cを形成してもよいし、縮合環Dを形成してもよい。

環Aが  のときは、 k は1~3の整数が好ましく、より好ましくは1~2の整数である。

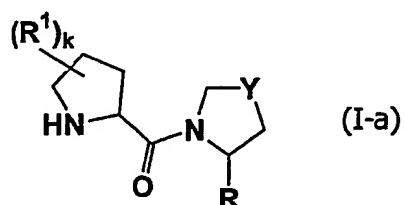
環Aが  、  、  のときは、 k は0また

は1～3の整数が好ましく、より好ましくは1～2の整数である。

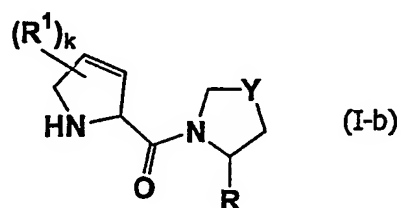
Yとしては $-\text{CH}_2-$ 基および硫黄原子のいずれも好ましい。

Rとしては水素原子、シアノのいずれも好ましいが、Yが $-\text{CH}_2-$ 基のとき、Rはシアノが好ましい。

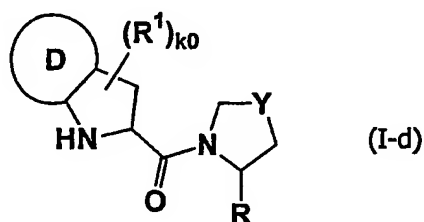
- 5 一般式 (I) で示される化合物のうち好ましい化合物としては、一般式 (I-a)



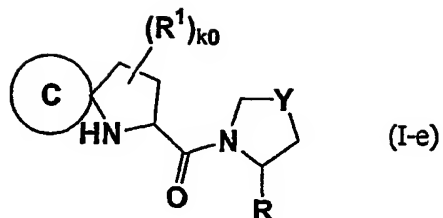
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I-b)



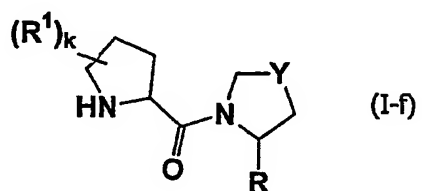
- 10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I-d)



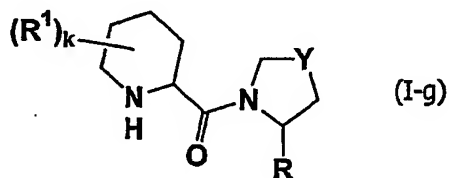
(式中、 k_0 は0または1～4の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I-e)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I - f)

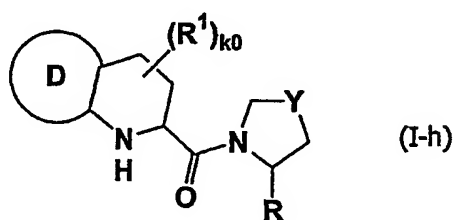


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I - g)

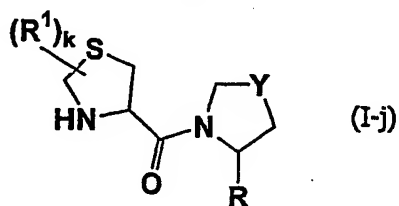


5

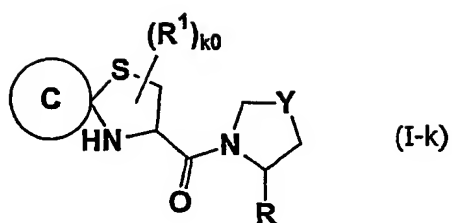
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I - h)



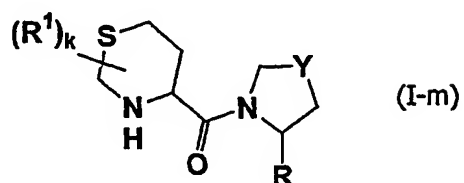
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I - j)



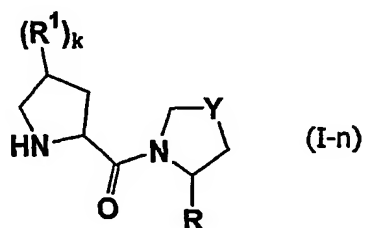
10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I - k)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I-m)

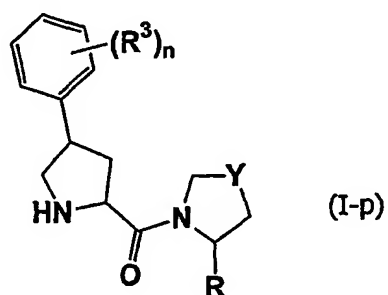


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I-n)



5

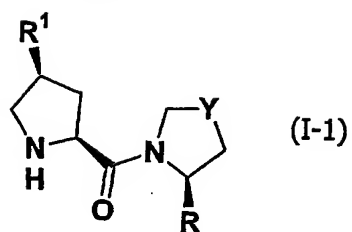
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I-p)



(式中、nは0または1～5の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)が挙げられる。

- 10 その他、実施例に記載された化合物および以下の表1～10に記載された化合物が好ましい。以下の表中、Phはフェニル基を表わす。

表 1



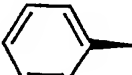
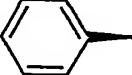
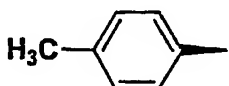
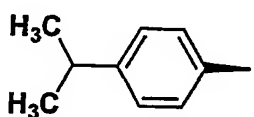
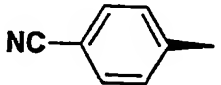
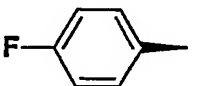
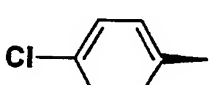
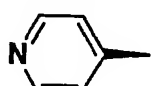
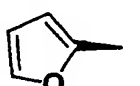
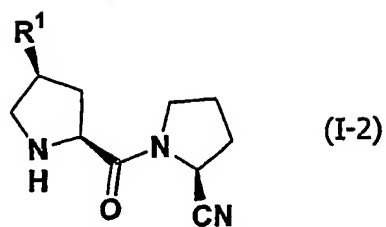
No.	R ¹	R	Y
1		CN	CH ₂
2		H	S
3		CN	CH ₂
4		CN	CH ₂
5		CN	CH ₂
6		CN	CH ₂
7		CN	CH ₂
8		CN	CH ₂
9		CN	CH ₂

表 2




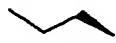

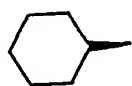
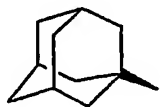
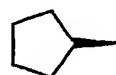
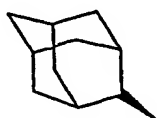
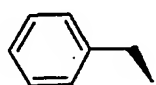
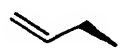
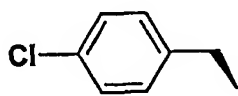
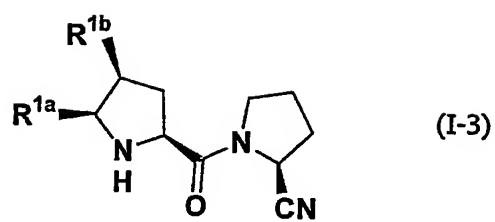
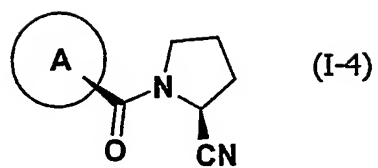
No.	R ¹	No.	R ¹
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	

表 3



No.	R ^{1a}	R ^{1b}
1	H	
2	H	
3	H	
4	H	
5	CH ₃	H
6		H
7	CH ₃ CH ₂	H
8	Ph	H

表 4



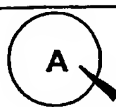
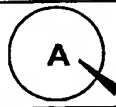
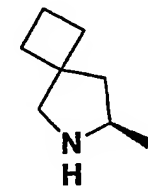
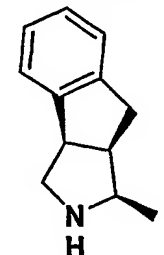
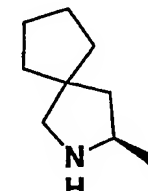
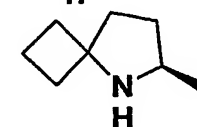
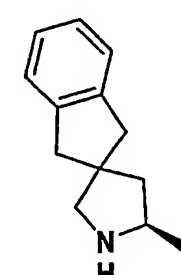
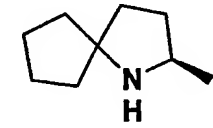
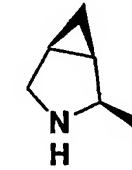
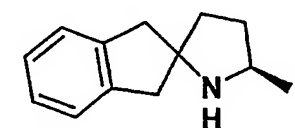
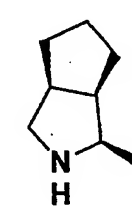
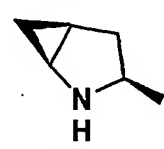
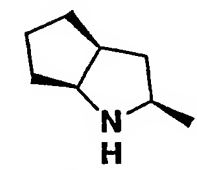
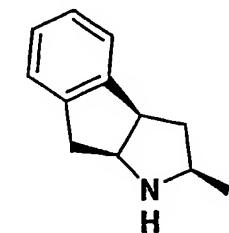
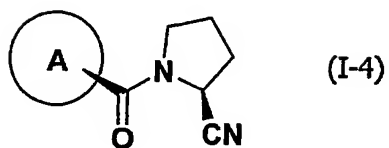
No.		No.	
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	
		11	
		12	

表 4 (続き)





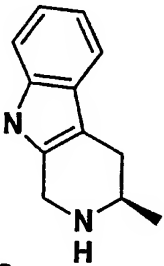
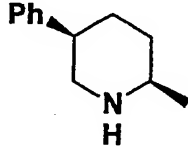
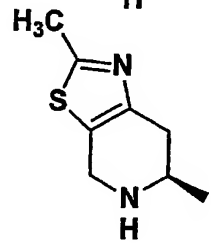
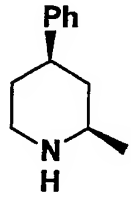
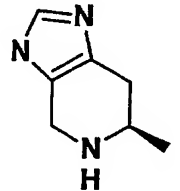
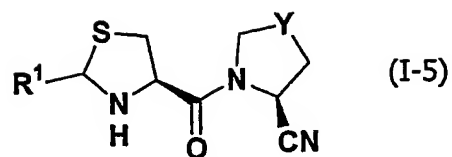
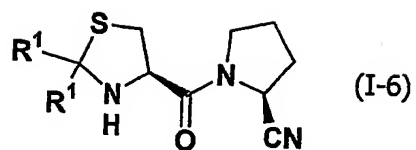
No.		No.	
13		16	
14		17	
15			

表 5



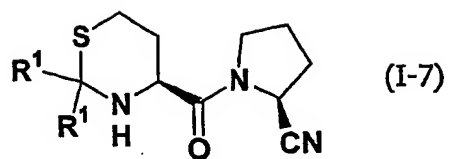
No.	R ¹	Y
1	Ph	CH ₂
2	Ph	S
3		CH ₂
4		S
5		CH ₂
6		CH ₂
7		CH ₂
8		CH ₂

表 6



No.	
1	
2	
3	
4	

表 7



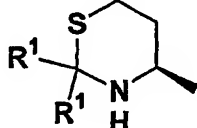
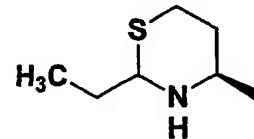
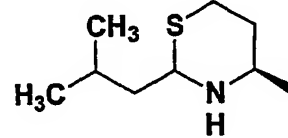
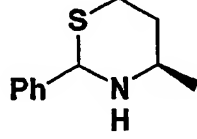
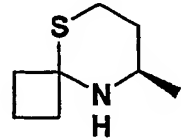
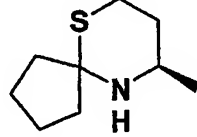
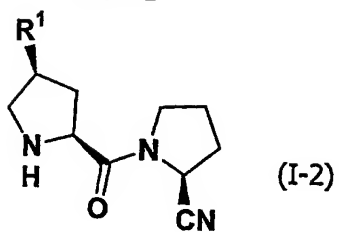
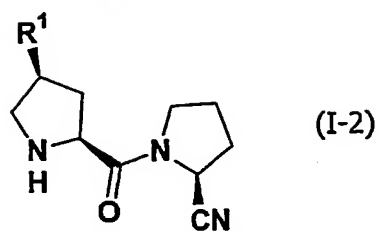
No.	
1	
2	
3	
4	
5	

表 8



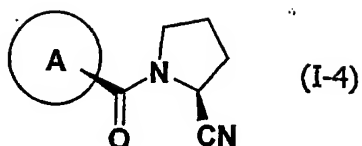
No.	R ¹	No.	R ¹
1		6	
2		7	
3		8	
4			
5			

表 9



No.	R ¹	No.	R ¹
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	

表 10







No.	A	No.	A
1		3	
2		4	


本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。
 例えば、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルケニル基、アル
 キニル基およびアルキレン基、アルキリデン基、アルケニリデン基、アルキ
 ニリデン基には直鎖のものおよび分岐鎖のものが含まれる。さらに二重結合、
 5 環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在
 等による異性体（R、S体、 α 、 β 体、エナンチオマー、ジアステレオマー）、
 旋光性を有する光学異性体（D、L、d、l体、+、-体）、クロマトグラ

フィー分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、これらの任意の割合の化合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

本発明において、

- 記号  は当業者にとって明らかなように、特に断わらない限り紙面の
 5 手前（ β 面）に結合していることを表わし、
 記号  は、特に断わらない限り紙面の向こう側（ α 面）に結合していることを表わす。

- 記号  は紙面の手前または向こう側に結合している化合物の任意の割合の混合物であることを表わし、
 10  は紙面の手前（ β 面）への結合または向こう側（ α 面）への結合の一方であるが、その絶対配置は未決定であることを表わす。

特に、二重結合を表わす  は、二重結合の幾何異性体のうち、E体とZ体の混合物であることを表わす。

[塩]

- 15 一般式（I）で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。本明細書中、塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アミン塩、酸付加物塩等、および一般式（I）中にアミノ酸残基を含む場合にはそれに対応する第4級アンモニウム塩が挙げられる。

- 塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ
 20 金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）
 25

の塩が挙げられ、好ましくはアルカリ金属の塩である。

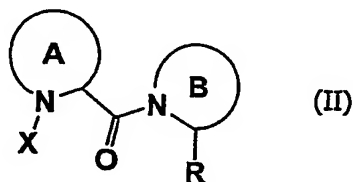
- 酸付加物塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加物塩としては、塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

また、一般式 (I) で示される本発明化合物およびその塩は、公知の方法により溶媒和物に変換することもできる。

- 10 溶媒和物は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な溶媒和物としては、水和物、エタノール和物等が挙げられ、好ましくは水和物である。

[本発明化合物の製造方法]

[1] 一般式 (I) で示される化合物は、一般式 (II)



- 15 (式中、Xは窒素原子の保護基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を窒素原子の保護基を脱保護反応に付すことによって製造することができる。

- 窒素原子の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基が挙げられる。

窒素原子の保護基の各脱保護反応はよく知られており、例えば、

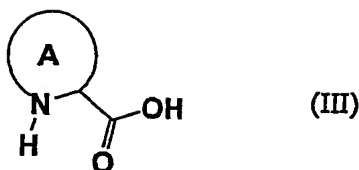
- 1) アルカリ条件下における脱保護反応、
- 2) 酸性条件下における脱保護反応、

3) 加水素分解による脱保護反応等が挙げられる。

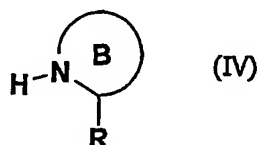
- 1) アルカリ条件下における脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、
- 5 アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）、有機アミン（トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピペリジン等）または四級アンモニウム塩（テトラブチルアンモニウムフルオライド等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。
- 10 2) 酸性条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素/酢酸等）中、0～100℃の温度で行なわれる。
- 15 3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢
- 20 酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

- 当業者には容易に理解できることではあるが、これらの反応を使い分ける
- 25 ことにより、目的とする本発明化合物が容易に製造される。

[2] 一般式(I)で示される化合物は、一般式(III)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、
一般式 (IV)



- 5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をアミド化反応に付すことによっても製造することができる。

アミド化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- 10 (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中または無溶媒で、酸ハライド化剤 (オキザリルクロライド、チオニルクロライド等) と -20°C ~ 還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基 (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等) の存在下、アミンと有機溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させることにより行なわれる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒 (ジオキサン、テトラヒドロフラン等) 中、アルカリ水溶液 (重曹水または水酸化ナトリウム溶液等) を用いて、アミンと $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応

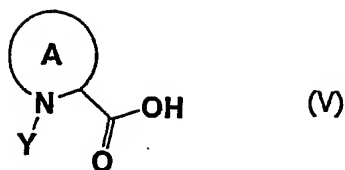
させることにより行なうこともできる。

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハ
5 ライド（ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等）、
または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、0～4
0℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、ジクロ
ロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アミンと0～4
10 0℃で反応させることにより行なわれる。

(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒
（クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエー
テル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエ
チルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下また
15 は非存在下、縮合剤（1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、
1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド（E
DC）、1, 1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）、2-クロロ-1
-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物
（1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA）等）を用い、1-ヒドロ
20 キシベンズトリアゾール（HOBt）を用いるか用いないで、0～40℃で
反応させることにより行なわれる。

これら（1）、（2）および（3）の反応は、いずれも不活性ガス（アル
ゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

一般式（II）で示される化合物は、一般式（IV）で示される化合物と一般式
25 （V）



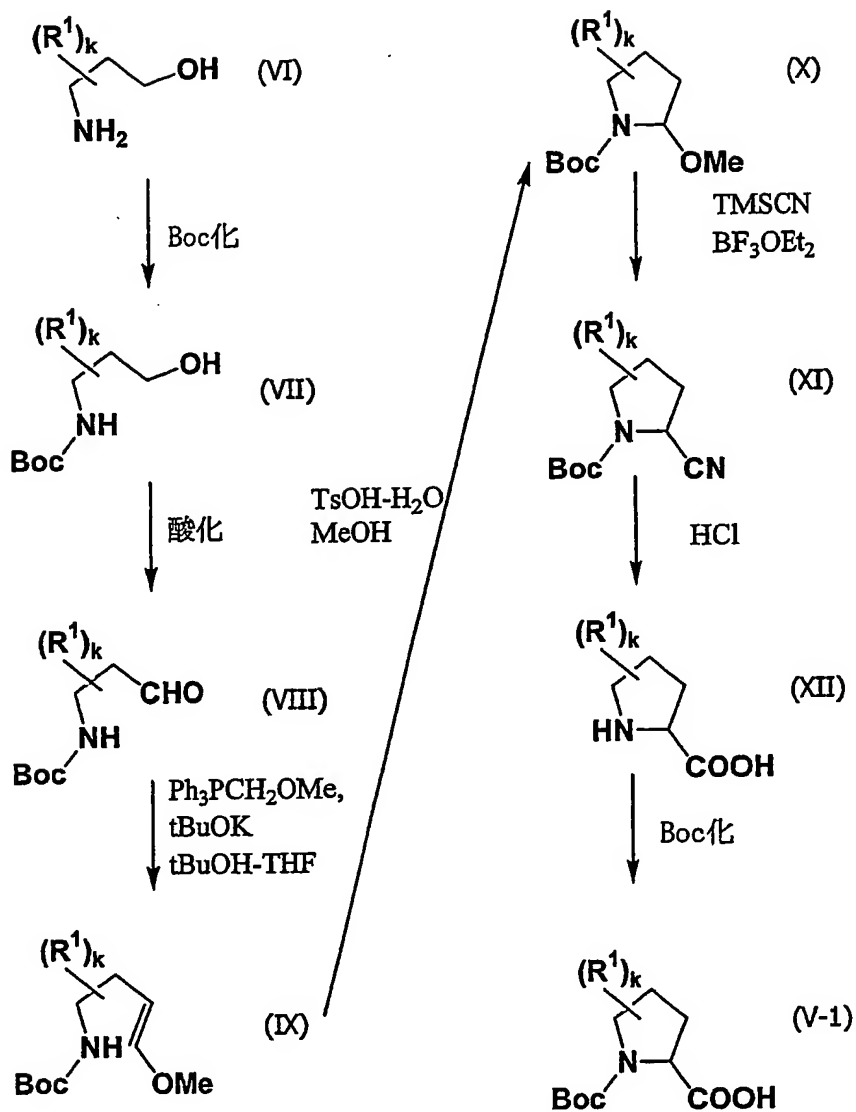
で示される化合物を上記のアミド化反応に付すことによって製造することができる。

一般式 (V) で示される化合物、すなわち一般式 (V-1)、(V-2)、
 5 (V-3)、(V-4)、(V-5)、(V-6)、(V-7) および (V-8) で示される化合物は、以下の反応工程式 1 ~ 4 に示す方法に従って製造することができる。

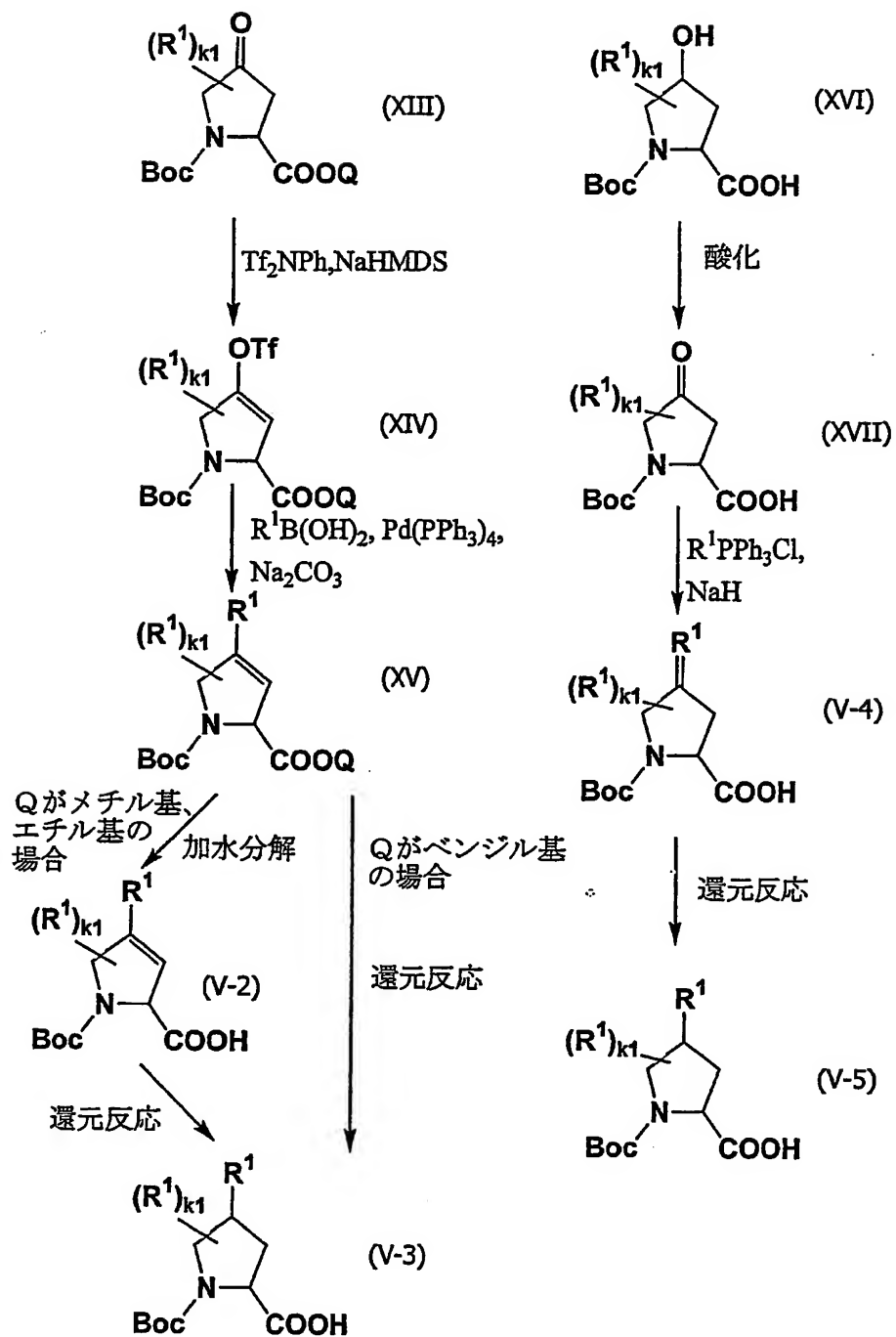
以下の反応工程式中、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} はそれぞれ R^5 と同じ意味を表わし、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} はそれぞれ R^6 と同じ意味
 10 を表わし (ただし、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} のうち少なくとも一つは水素原子を表わす。)、 R^{1A} は R^1 のうち置換基を有してもよい C 1 ~ 8 アルキルを表わし、Boc は *t*-ブトキシカルボニル基を表わし、Me はメチル基を表わし、*t*Bu は *t*-ブチル基を表わし、Et はエチル基を表わし、Ts は *p*-トルエンスルホン基を表わし、Tf はトリフルオロメタ
 15 ンスルホン基を表わし、NaHMDS はヘキサメチルジシラザンナトリウムを表わす。

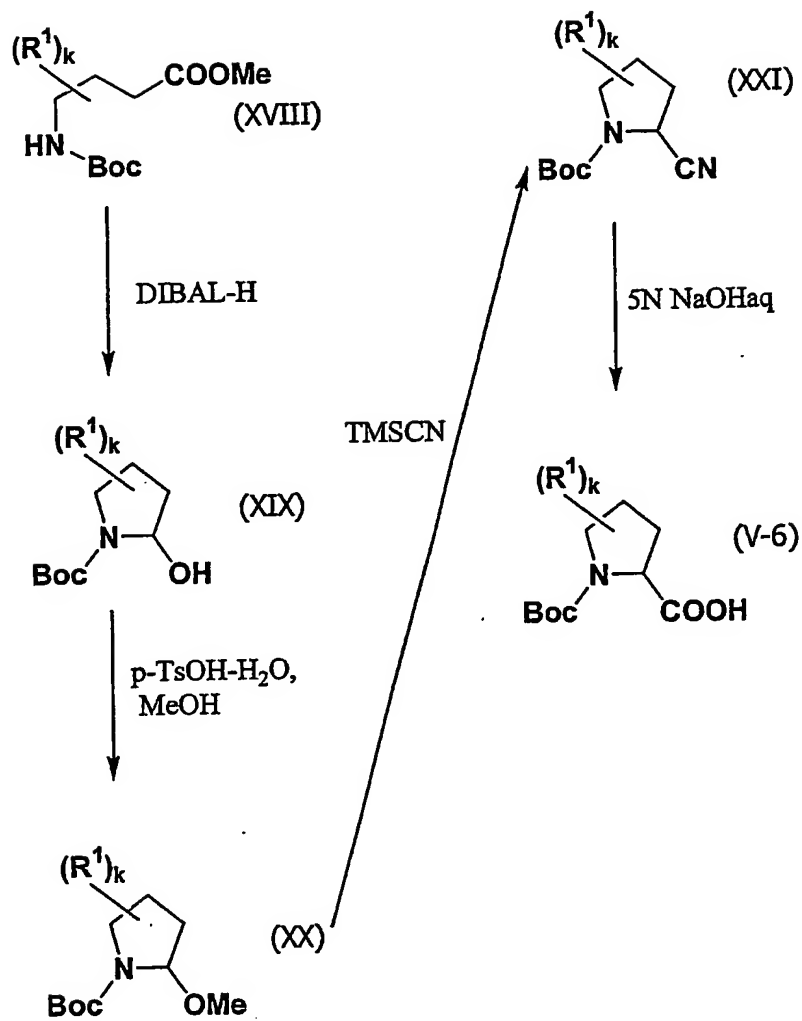
なお、反応工程式 (2) において、 k_1 は、他に R^1 の基がある場合には 0 または 1 ~ 4 の整数を表わし、他に R^1 の基がない場合には 0 または 1 ~ 5 の整数を表わす。

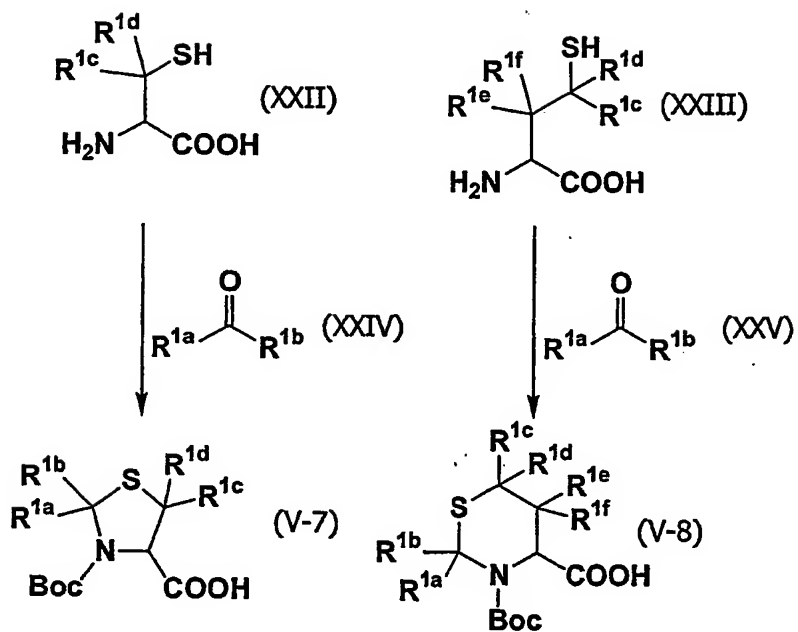
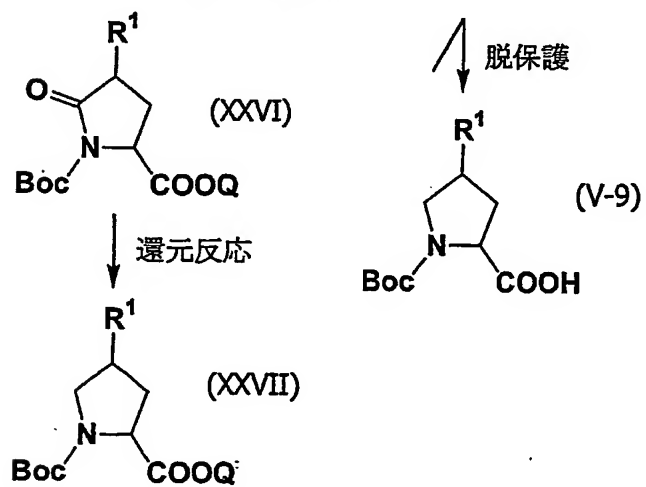
反応工程式 (1)



反応工程式 (2)



反応工程式 (3)

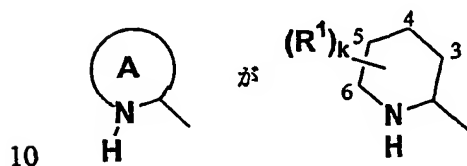
反応工程式 (4)反応工程式 (5)

上記反応工程式(1)～(5)中に記載された出発物質および試薬は、公知であるか、または公知化合物を用いて公知の方法に従って製造することができる。

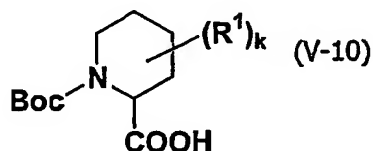
例えば、一般式(XXVI)で示される化合物は、Tetrahedron Letters, 1998, 39, 5887-5890 または J.Org.Chem, 1995, 60, 2925-2930 に記載された方法によって製造することができる。

その他、上記の反応工程式(1)～(5)、以下に示す実施例に記載された方法、またはそれと同様の方法によっても製造することができる。

例えば、一般式(I)中、

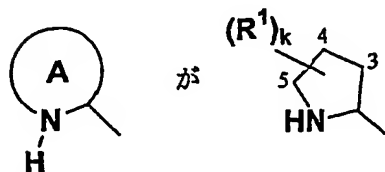


である化合物の中間体である一般式(V-10)

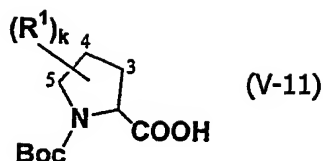


で示される化合物は、上記の反応工程式(3)で示される方法と同様にして製造することができる。

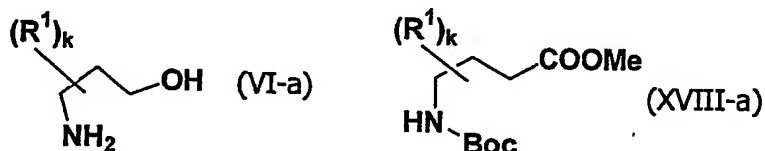
15 また、一般式(I)中、



である化合物の中間体である化合物(V-11)



は、上記の一般式 (VI) または (XVIII) で示される化合物の代わりに相当する化合物、すなわち一般式 (VI-a) または (XVIII-a)



- 5 で示される化合物を用いて反応工程式 (1) または (3) と同様にして製造することができる。

本発明化合物は、上記の方法で製造した化合物を必要に応じて、アミノ基、水酸基、メルカプト基および／またはカルボキシル基の保護基の脱保護反応に付することによっても製造することができる。

- 10 カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、
t-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル (Bn) 基、フェナシル基等
が挙げられる。

- 水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル (MOM) 基、1-エトキシエチル (EE) 基、メトキシエトキシメチル (MEM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、トリメチルシリル (TMS) 基、
15 トリエチルシリル (TES) 基、t-ブチルジメチルシリル (TBDMS) 基、t-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基、アセチル (Ac) 基、
ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル (Bn) 基、p-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、2, 2, 2-
20 トリクロロエトキシカルボニル (Troc) 基等が挙げられる。

アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、t-ブ

トキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル (A l l o c) 基、1-メチル-1-(4-ビフェニル) エトキシカルボニル (B p o c) 基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (B n) 基、p-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル (B O M) 基、2-(トリメチルシリル) エトキシメチル (S E M) 基等が挙げられる。

メルカプト基の保護基としては、例えばベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメチル (M O M) 基、2-テトラヒドロピラニル (T H P) 基、ジフェニルメチル基、アセチル (A c) 基が挙げられる。

カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基の保護基としては、
10 上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999 に記載されたものが用いられる。

カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、

- 15 (1) アルカリ加水分解、
(2) 酸性条件下における脱保護反応、
(3) 加水素分解による脱保護反応、
(4) シリル基の脱保護反応、
(5) 金属を用いた脱保護反応、
20 (6) 金属錯体を用いた脱保護反応等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒 (メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等) 中、アルカリ金属の水酸化物 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属
25 の水酸化物 (水酸化バリウム、水酸化カルシウム等) または炭酸塩 (炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等) あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を

用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

(2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、0～100℃
5 の温度で行なわれる。

(3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～20
15 0℃の温度で行なわれる。

(4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

(5) 金属を用いた脱保護反応は、例えば、酸性溶媒（酢酸、pH4.2～7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液）中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0～40℃の温度で行なわれる。

(6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等）、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬（水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、
25

ジエチルアミン、ピロリジン等)、有機酸(酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等)および/または有機酸塩(2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等)の存在下、ホスフィン系試薬(トリフェニルホスフィン等)の存在下または非存在下、金属錯体(テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等)を用いて、0~40℃の温度で行なわれる。

また、上記以外にも、例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

各反応工程式中の反応はすべて公知の方法に従って行なうことができる。

また、本発明中における他の出発物質および各試薬は、それ自体公知であるかまたは公知の方法に従って製造することができる。例えば、一般式(IV)で示される化合物は公知であり、一般式(III)で示される化合物は公知の化合物から公知の方法に従って製造することができる。

本明細書中の各反応において、反応生成物は、通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

[毒性]

一般式(I)で示される本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であることが確認された。

産業上の利用可能性

[医薬品への適用]

一般式(I)で示される化合物またはその塩は、DPP-IVを阻害することで、

- 5 2型糖尿病、肥満、自己免疫疾患、癌転移、HIV感染、皮膚病および良性の前立腺肥大等の予防および／または治療薬として有用である。

一般式(I)で示される化合物またはそれらの塩は、

- 1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、
10 および／または
3) その化合物の副作用を軽減するために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

- 一般式(I)で示される化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与
15 する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式(I)で示される化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式(I)で示される化合物を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

- 20 上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式(I)で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

- 一般式(I)で示される化合物の作用の補完および／または増強、そして糖尿病合併症治療の効果増強のための他の薬剤としては、例えば、スルフォ
25 ニル尿素系血糖低下剤、ピグアナイド系製剤、 α -グルコシダーゼ阻害薬、速効型インスリン分泌促進剤、インスリン感受性増強剤、インスリン製剤、

PPARアゴニスト、 $\beta 3$ アドレナリン受容体作動薬、アルドース還元酵素阻害剤等と併用することが考えられる。

- スルホニルウレア剤としては、アセトヘキサミド、グリベンクラミド、グリクラジド、グリクロピラミド、クロルプロパミド、トラザミド、トルブタミド、グリメピリド等が挙げられる。

ピグアナイド系製剤としては、塩酸プフォルミン、塩酸メトフォルミン等が挙げられる。

α -グルコシダーゼ阻害薬としては、アカルボース、ボグリボース等が挙げられる。

- 10 速効型インスリン分泌促進剤としては、ナテグリニド、レパグリニド等が挙げられる。

インスリン感受性増強剤としては、ONO-5816、YM-440、JTT-501、NN-2344等が挙げられる。

- 15 PPARアゴニストとしては、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾン等が挙げられる。

$\beta 3$ アドレナリン受容体作動薬としては、AJ9677、L750355、CP331648等が挙げられる。

アルドース還元酵素阻害剤としては、エパルレスタット、フィダレスタット、ゼナレスタット等が挙げられる。

- 20 一般式(I)で示される化合物またはその塩は、脂質低下作用の補完および/または増強を目的として、例えば、MTP (Microsomal Triglyceride Transfer Protein) 阻害剤、HMG-CoA 還元酵素阻害剤、スクアレンシンセターゼ阻害剤、フィブレート系製剤 (フィブリン酸誘導体)、ACAT (アシルCoA : コレステロール O-アシルトランスフェラーゼ) 阻害剤、5-リポキシゲナーゼ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、胆汁酸吸収阻害剤、回腸Na⁺ /胆汁酸共輸送体 (ileal Na⁺/bile acid transporter ; IBAT) 阻害剤、LDL受容
- 25

体活性化剤・発現増強剤、リパーゼ阻害剤、プロブコール製剤、ニコチン酸製剤、その他の抗高コレステロール血症治療剤などと併用することができる。

M T P 阻害剤としては、BMS-201038、BMS-212122、BMS-200150、GW-328713、R-103757 等が挙げられる。

- 5 H M G - C o A 還元酵素阻害剤としては、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン等が挙げられる。

A C A T 阻害剤としては、F-12511、F-1394、CI-1011、メリナミド等が挙げられる。

- 10 スクアレンシンセターゼ阻害剤としては、TAK-475 等が挙げられる。

フィブラート系製剤としては、ゲムフィブロジル、クロフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、クリノフィブラート、シンフィブラート、ベザフィブラート、フェノフィブラート等が挙げられる。

A C A T 阻害剤としては、CI-1011、FCE27677、RP73163 等が挙げられる。

- 15 コレステロール吸収阻害剤としては、SCH48461 等が挙げられる。

胆汁酸吸収阻害剤としては、コレステラミン、コレセベラム等が挙げられる。

L D L 受容体活性化剤・発現増強剤としては、MD-700、LY295427 等が挙げられる。

- 20 リパーゼ阻害剤としては、オーリスタット等が挙げられる。

一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の質量比は特に限定されない。

他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせ投与してもよい。

また、一般式 (I) で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、

- 25 現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

一般式 (I) で示される本発明化合物、または一般式 (I) で示される化

合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

- 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 n g から 1 0 0 m g の範囲
5 で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、
0.1 n g から 1 0 m g の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または
一日 1 時間から 2 4 時間の範囲で静脈内に持続投与される。

- もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記
投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な
10 場合もある。

一般式 (I) で示される本発明化合物、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与されるが、治療に際して最も効果的な投与経路を選択することが望ましい。

- 15 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 n g から 1 0 0 m g の範囲
で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、
0.1 n g から 1 0 m g の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または
一日 1 時間から 2 4 時間の範囲で静脈内に持続投与される。

- 20 もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記
投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な
場合もある。

- 一般式 (I) で示される本発明化合物、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、
25 内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質は

5 そのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常

10 法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

15 経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤

20 等を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコ

25 ール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助

剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

5 非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エアロゾル剤、点眼剤および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により調製される。

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶融させて調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油
20 （ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、
25 かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよ

い。

- ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させて製造される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等）、中和剤（トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等）、界面活性剤（モノステアリン酸ポリエチレングリコール等）、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

- クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて製造される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール（プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等）、高級アルコール（2-ヘキシルデカノール、セタノール等）、乳化剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

- 湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（カオリン、酸化亜鉛、タ

ルク、カルシウム、マグネシウム等)、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

- 貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、
- 5 ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。
- 10 リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて製造される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。
- 15 噴霧剤、吸入剤、スプレー剤および点鼻剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。
- 20 点鼻剤を投与する際には通常一般に薬剤を含有した溶液および粉末で、専用の点鼻器あるいは噴霧器を用い鼻腔内に定量的にスプレー（噴霧）投与される。
- 非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。
- 25 これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼

- 剤の溶剤としては、例えば、滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤または注射用非水性用剤（例えば、植物油等）等およびそれらの組み合わせが用いられる。点眼剤は、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性化剤（ポリソルベート 80（商品名）、ステアリン酸ポリオキシシル 40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）等などを必要に応じて適宜選択して含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか、無菌操作法によって調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤または吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であってもよい。

- これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

- 吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

- 吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

5 発明を実施するための最良の形態

以下、実施例および参考例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されるカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

- 10 NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。またDMSOはジメチルスルホキシドを表わし、DMFはN, N-ジメチルホルムアミドを表わし、THFはテトラヒドロフランを表わす。

なお、以下の化合物の命名は、ACD Labs 6.0 Nameで行なった。

- 15 参考例1：(2S)-1-[(2S, 4S)-N-(t-ブトキシカルボニル)-4-フェニルピロリジン-2-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル

- 20 (2S, 4S)-t-ブチルカルボニル-4-フェニルピロリジン-2-カルボン酸(524mg)、ベンゾトリアゾリルメタンスルホナート(426mg)および2-シアノピロリジン・塩酸塩(264mg)のDMF(3ml)溶液に、0℃でトリエチルアミン(0.56ml)を滴下し、混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1M塩酸、1M水酸化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をカラム精製し、標題化合物(440mg)
- 25 を得た。

参考例 2 : (2RS, 4R) - 2-フェニルチアゾリジン-4-カルボン酸
L-システイン (1.21 g) の水 (10 ml) 溶液に、ベンズアルデヒド (1.06
g) のメタノール (12 ml) 溶液を加え、混合物を 1 時間攪拌した。析出
物をろ取し、メタノール-水 (1 : 1) で洗浄後乾燥し、標題化合物 (1.80
5 g) を得た。

参考例 3 : (2RS, 4R) - 3-t-ブトキシカルボニル-2-フェニル
チアゾリジン-4-カルボン酸

参考例 2 で製造した化合物 (1.79 g) のエタノール (9 ml) 、1 M 水酸化
10 ナトリウム水溶液 (9 ml) にジ-t-ブチルジカルボナート (1.87 g) を加
え、混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に 1 N 塩酸
(9.5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後濃縮した。残渣
をジイソプロピルエーテルで洗浄後乾燥し、標題化合物 (2.40 g) を得た。

15 参考例 4 : (2E, 4R) - 4-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-4-
フェニル-2-ブテン酸メチル

(2-(N-t-ブトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルエタノール)
(14.1 g) およびデス-マーティン試薬 (1, 1, 1-トリアセトキシ)-1,
1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードオキサール-3 (1H)-オン (25.3
20 g) のジクロロメタン (200 ml) 溶液を室温で 1 時間攪拌した。混合物
に (メトキシカルボニルメチレン) トリフェニルホスフォランを加え、さら
に 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣にトルエンを加えたあとろ過
し、ろ液を濃縮した。残渣をカラム精製し、標題化合物 (14.7 g) を得た。

25 参考例 5 : (4R) - 4-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フェニ
ルブタン酸メチル

参考例 4 で製造した化合物 (14.7 g) のエタノール (250 ml) 溶液に、10%パラジウム炭素 (1.5 g) を加え、混合物を水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。反応混合物をろ過後、ろ液を濃縮し、標題化合物 (11.05 g) を得た。

5

参考例 6 : (2RS, 5R) - 2-ヒドロキシ-5-フェニルピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチル

参考例 5 で製造した化合物 (5.19 g) のトルエン (100 ml) 溶液に、-70℃で水素化ジイソブチルアルミニウム (1.01Nトルエン溶液; 17.5 ml) をゆっくり加え、混合物を2時間攪拌した。反応混合物に飽和硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温で溶液をろ過し、ろ液をトルエンで抽出し、有機層を乾燥後濃縮し、標題化合物を得た。

10

参考例 7 : (2RS, 5R) - 2-メトキシ-5-フェニルピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチル

15

参考例 6 で製造した化合物のメタノール (80 ml) 溶液に、p-トルエンスルホン酸1水和物 (168 mg) を加え、混合物を40分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、濃縮し、酢酸エチルで抽出し、乾燥後濃縮した。残渣をカラム精製し、標題化合物 (2.56 g) を得た。

20

参考例 8 : (2RS, 5R) - 2-シアノ-5-フェニルピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチル

参考例 7 で製造した化合物 (2.56 g) およびトリメチルシリルシアニド (1.83 g) のジクロロメタン (100 ml) 溶液に、-78℃で三フッ化ホウ素エーテル錯体 (2.62 g) を滴下し、混合物を15分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温に昇温した。水層を酢酸エチルで

25

抽出し、有機層を乾燥後濃縮した。残渣をカラム精製し、標題化合物 (2.42 g) を得た。

参考例 9 : (2 R S, 5 R) - 1 - (t - プトキシカルボニル) - 5 - フェ
5 ニルピロリジン - 2 - カルボン酸

参考例 8 で製造した化合物 (1.59 g) のメタノール (50 ml) 溶液に、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) を加え、混合物を 75℃ で 3 時間、室温で一晩、さらに 75℃ で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後濃縮し、標題化合物 (2.42 g) を得た。

10

参考例 10 : (3 R) - 1 - チア - 4 - アザスピロ [4. 4] ノナン - 3 -
カルボン酸メチル

L - システイン・メチルエステル・塩酸塩 (3.00 g) のエタノール (20 ml) 溶液にシクロペンタノン (1.70 ml) を加え、混合物を 70℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をカラム精製し、標題化合物 (2.01 g) を得た。

15

参考例 11 : (3 R) - 1 - チア - 4 - アザスピロ [4. 4] ノナン - 3 -
20 カルボン酸

参考例 10 で製造した化合物 (2.01 g) のメタノール (20 ml) 溶液に、0℃ で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (15 ml) を加え、混合物を 3 時間攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸 (15 ml) を加えた後濃縮し、標題化合物 (2.74 g) を得た。

25

参考例 12 : (2 - アミノメチルーインダン - 2 - イル) メタノール

水素化アルミニウムリチウム (1.71 g) のジエチルエーテル (50 ml) 懸濁液に 2-シアノインダン-2-カルボン酸エチル (6.02 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を滴下し、混合物を 3 時間還流した。反応混合物を 0℃ に冷却し、水 (1.7 ml)、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (1.7 ml) および水 (5.1 ml) を滴下し、混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、標題化合物 (4.45 g) を得た。

参考例 13 : 2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチルインダン-2-イルメタノール

10 参考例 12 で製造した化合物 (4.45 g) の 1, 4-ジオキサン (40 ml) 懸濁液に *t*-ブチルジカルボナート (5.49 g) を加え、混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣を *t*-ブチルメチルエーテルより再結晶し、標題化合物 (3.63 g) を得た。

15

参考例 14 : 2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチルインダン-2-イルカルバルデヒド

参考例 13 で製造した化合物 (4.60 g) の DMSO (80 ml) 溶液にトリエチルアミン (14 ml) を加えたあと三酸化硫黄ピリジン錯体 (7.93 g) を 20 少しずつ加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を氷水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をカラム精製し、標題化合物 (4.21 g) を得た。

参考例 15 : [2-(2-メトキシビニル) インダン-2-イル] メチルカルバミン酸-*t*-ブチル (E/Z 混合物)

25 塩化 (メトキシメチル) トリフェニルホスホニウム (26.2 g) の THF (7

5 ml) 懸濁液に 0℃ でカリウム-*t*-ブトキシド (8.57 g) の *t*-ブタノール (95 ml) 溶液を滴下し、混合物を 1 時間攪拌した。さらに参考例 14 で製造した化合物 (4.20 g) の THF (10 ml) 溶液を滴下し、混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物に水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (20 ml) で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をカラム精製し、標題化合物 (3.87 g) を得た。

参考例 16 : (2' RS) - 2' - メトキシスピロ [インダン-2, 4' - ピロリジン] - 1' - カルボン酸-*t*-ブチル

10 参考例 15 で製造した化合物 (3.87 g) のメタノール (16 ml) および水 (2 ml) 溶液に、*p*-トルエンスルホン酸 1 水和物 (300 mg) を加え、混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、濃縮した。残渣を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣を *t*-ブチルメチルエーテルより再結晶し、標題化合物 (2.84 g) を得た。

参考例 17 : (2' RS) - 2' - シアノスピロ [インダン-2, 4' - ピロリジン] - 1' - カルボン酸-*t*-ブチル

20 参考例 16 で製造した化合物 (3.47 g) のジクロロメタン (30 ml) 溶液に -78℃ でシアノトリメチルシラン (3.4 ml) および三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (3.2 ml) を順次滴下し、混合物を -78℃ で 90 分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をカラム精製し、標題化合物 (2.97 g) を得た。

25

参考例 18 : (2' RS) - スピロ [インダン-2, 4' - ピロリジン] -

2' - カルボン酸・塩酸塩

参考例 17 で製造した化合物 (2.96 g) の濃塩酸 (25 ml) 懸濁液を 15 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残渣にエタノールを加え、濃縮した。残渣にさらにエタノールを加え、ろ過した。ろ液を濃縮し、標題化合物 (2.80 g) を得た。

参考例 19 : (2' RS) - 1' - (t-ブトキシカルボニル) - スピロ [インダン-2, 4'-ピロリジン] - 2' - カルボン酸

参考例 18 で製造した化合物 (2.80 g) を 1, 4-ジオキサン (20 ml) および 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) に溶解し、ジ-tert-ブチルジカルボナート (2.18 g) の 1, 4-ジオキサン (5 ml) 溶液を加え、混合物を室温で 6 時間攪拌した。反応混合物に 5% 硫酸水素カリウム水溶液を加え pH 2 とし、酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥後濃縮した。残渣を tert-ブチルメチルエーテルより再結晶し、標題化合物 (2.75 g) を得た。

15

参考例 20 : (2 S) - 1 - (t-ブトキシカルボニル) - 4-オキソピロリジン-2-カルボン酸

N-tert-ブトキシカルボニルヒドロキシプロリン (22.3 g) を用いて参考例 14 で示される方法と同様に操作して、標題化合物 (11.9 g) を得た。

20

参考例 21 : (2 S, 4 E) - 4-ベンジリデン-N-(t-ブトキシカルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸

水素化ナトリウム (1.15 g) の DMSO (30 ml) 懸濁液にベンジルトリフェニルホスホニウムクロリド (11.7 g) の DMSO (30 ml) 溶液を加え、混合物を 70℃ で攪拌した。溶液が均一になったところで室温まで冷やし、参考例 20 で製造した化合物 (2.29 g) の DMSO (10 ml) 溶液を滴下し、

- 混合物を70℃で3時間、室温で終夜それぞれ攪拌した。反応混合物を炭酸水素カリウム(2g)の水溶液に滴下し、ジエチルエーテルにて洗浄後、水層を1N塩酸で酸性にし酢酸エチルで抽出し、有機層を濃縮した。残渣を1N水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄後、水層を1N塩酸で酸性にし酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、ジシクロヘキシルアミンを加えた。析出物をろ取し、酢酸エチルで洗浄後乾燥した。得られた固体に1N塩酸と酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮し、標題化合物(1.20g)を得た。

10

参考例22: (2S, 4RS) - 4 - ベンジル - 1 - (t - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

参考例21で製造した化合物を用いて、参考例5で示される方法と同様に操作して、標題化合物を得た。

15

参考例23: (2S) - 1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - トリフルオロメチルスルホニルオキシ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H' - ピロールカルボン酸メチル

- アルゴン雰囲気下、ナトリウムヘキサメチルジシラザン(27.3g)のTHF(150ml)溶液に-78℃で(2S) - N - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - オキソピロリジン - 2 - カルボキシメチル(Synthesis, 1986, 81)(30.2g)のTHF(50ml)溶液を滴下した。混合物を-78℃で30分間攪拌した。混合物にN - フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド(48.7g)のTHF(120ml)溶液を滴下し、混合物を同温度で4時間攪拌した。
- 25 反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温に昇温し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮し

た。残渣をカラム精製し、標題化合物 (12.0 g) を得た。

参考例 24 : (2 S) - 1 - (t-ブトキシカルボニル) - 4 - (4-トリ
フルオロメチルフェニル) - 2, 5-ジヒドロ-1H'-ピロール-2-カ

5 ルボン酸メチル

参考例 23 で製造した化合物 (1.00 g) のジオキサソ (27 ml) 溶液に、
4-トリフルオロメチルベンゼンボロン酸 (392 mg)、2M炭酸カリウ
ム溶液 (3 ml) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム
(0) (77 mg) を加え、混合物を 30 分間還流した。反応混合物に水を
10 加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、乾
燥後濃縮した。残渣をカラム精製し、標題化合物 (1.00 g) を得た。

参考例 25 : (2 S, 4 R) - 1 - (t-ブトキシカルボニル) - 4 - (4-
トリフルオロメチルフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸メチル

15 参考例 24 で製造した化合物 (1.00 g) を用いて参考例 5 で示される方法と
同様に操作して、標題化合物 (684 mg) を得た。

参考例 26 : (2 S, 4 R) - 1 - (t-ブトキシカルボニル) - 4 - (4-
トリフルオロメチルフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸

20 参考例 25 で製造した化合物 (684 mg) を用いて、参考例 11 で示さ
れる方法と同様に操作して、標題化合物 (552 mg) を得た。

参考例 27 : (4 R) - 3 - [(4 R) - 3 - (t-ブトキシカルボニル)
- 2-フェニルチアゾリジン-4-イルカルボニル] チアゾリジン-4-カ

25 ルボン酸アミド

アルゴン雰囲気下、(2 RS, 4 R) - 3-t-ブトキシカルボニル-2

ーフェニルチアゾリジン-4-カルボン酸 (1.55 g) の DMF (10 ml) 溶液に室温でトリエチルアミン (607 mg)、チアゾリジン-4-カルボアミド・塩酸塩 (Bioorg. Med. Chem. Lett. Vol.6, No.22, 2745-2748, 1996; 843 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物 (919 mg) および 1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド・塩酸塩 (1.15 g) を順次加え、混合物を終夜撹拌した。反応混合物を氷水にかけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をカラム精製し、標題化合物 (1.62 g) を得た。

10

参考例 28 : (4R)-3-[(2RS, 4R)-3-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-フェニルチアゾリジン-4-イルカルボニル]チアゾリジン-4-カルボニトリル

アルゴン雰囲気下、参考例 27 で製造した化合物 (1058 mg)、イミダゾール (340 mg) のピリジン (10 ml) 溶液に -40℃ でオキシ塩化リン (0.93 ml) をゆっくり滴下し、混合物を同温度で 30 分間撹拌した。反応混合物を氷中に注ぎ、2N 塩酸で酸性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をカラム精製し、標題化合物 (729 mg) を得た。

20

参考例 29 : (2S, 4S)-4-アリル-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-ピロリジン-2-カルボン酸メチル

(2S, 4S)-4-アリル-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸メチル (Tetrahedron Letters, 1998, 39, 5887-5890) (2.88 g) の THF (55 ml) 溶液に -78℃ で水素化トリエチルホウ素リチウム (1M THF 溶液; 12.2 ml) を滴下し、混合物を 40

- 分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20 ml）を加え、0℃に昇温した。混合物に35%過酸化水素水（2 ml）を滴下し、0℃で20分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を塩化メチレンで抽出し、乾燥後濃縮した。残渣を塩化メチレンに再度溶解し、-78℃でトリエチルシラン（1.7 ml）および三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体（1.5 ml）を滴下し、混合物を30分間攪拌した。混合物にトリエチルシラン（1.7 ml）および三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体（1.5 ml）を滴下し、150分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50 ml）を加え、室温でジクロロメタンで抽出し、乾燥後濃縮した。残渣をカラム精製し、標題化合物（2.45 g）を得た。

参考例30：(2RS)-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-4-ベンジロキシカルボニル-2,5-ジヒドロ-1*H*-ピロール-2-カルボン酸メチル

- 参考例23で製造した化合物（6.54 g）、ベンジルアルコール（2.7 ml）、トリエチルアミン（5 ml）、トリフェニルホスフィン（548 mg）および酢酸パラジウム（234 mg）のDMF（30 ml）溶液を一酸化炭素雰囲気下、室温で15時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を1*N*塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をカラム精製し、標題化合物（3.22 g）を得た。

参考例31：*cis*-(2RS, 4RS)-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-メトキシカルボニル-ピロリジン-4-カルボン酸

- 参考例30で製造した化合物（3.21 g）をメタノール（30 ml）に溶解し、10%パラジウム炭素（50%含水；850 mg）を加え、水素ガス雰囲気

下、混合物を90分間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、標題化合物(2.55 g)を得た。本化合物は相対配置が*cis*のラセミ体混合物である。

- 5 参考例32: *cis*-(2*RS*, 4*RS*)-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-4-(5-メチル-オキサジアゾール-2-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸メチル

参考例31で製造した化合物(819 mg)およびトリエチルアミン(0.46 ml)の混合物に0℃でクロロギ酸エチル(0.32 ml)を滴下し、混合物を3
10 0分間攪拌した。さらにアセトヒドラジド(244 mg)を加え、0℃で2時間、室温で15時間それぞれ攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をTHF(30 ml)に溶解し、0℃でピリジン(0.51 ml)および塩化チオニル(0.23 ml)を加え、混合物を0℃で2時間攪拌した。反応混合物を
15 ろ過し、ろ液を濃縮し、残渣をトルエン(30 ml)に溶解し、2時間還流した。反応混合物を濃縮し、残渣をカラム精製して、標題化合物(398 mg)を得た。

- 参考例33: *cis*-(2*RS*, 4*RS*)-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-4-ジアゾアセチルピロリジン-2-カルボン酸メチル
20

参考例31で製造した化合物(1.64 g)およびトリエチルアミン(0.92 ml)の混合物に-10℃でクロロギ酸イソブチル(0.86 ml)を滴下し、混合物を-10℃で90分間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液をジアゾメタンのエーテル溶液に0℃で加え、混合物を同温度で2時間攪拌した。反応混合物を濃
25 縮し、残渣をカラム精製し、標題化合物(1.10 g)を得た。

参考例 34 : *cis* - (2R, 4R) - 1 - (t-ブトキシカルボニル)
- 4 - (2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル) ピロリジン-2-カル
ボン酸メチル

- 参考例 33 で製造した化合物 (1.08 g) の THF (20 ml) 溶液に 0℃で
5 4 N塩化水素-ジオキサン溶液 (1 ml) を加え、混合物を同温度で 2 時間
攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (20 ml) を加え、飽和炭酸水素ナト
リウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をエタ
ノール (7 ml) に溶解し、チオアセトアミド (263 mg) を加え、混合
物を室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナ
10 トリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄
し、乾燥後濃縮した。残渣をカラム精製し、標題化合物 (870 mg) を得
た。

- 参考例 35 : t-ブチル (2S, 4R) - 2 - { [(2S) - 2-シアノ
15 ピロリジン-1-イル] カルボニル} - 4 - [2 - (メトキシカルボニル)
フェニル] ピロリジン-1-カルボキシレート

参考例 23 で製造した化合物 (メチルエステル) の代わりにそのベンジル
エステルを用いて、参考例 24 → 参考例 5 → 参考例 1 で示される方法と同様
に操作して、標題化合物を得た。

20

参考例 36 : 2 - ((3R, 5S) - 1 - (t-ブトキシカルボニル) - 5
- { [(2S) - 2-シアノピロリジン-1-イル] カルボニル} ピロリジ
ン-3-イル) 安息香酸

- 参考例 35 で製造した化合物 (540 mg) のジメチルホルムアミド (9
25 0 ml) 溶液にヨウ化リチウム (3.0 g) を加え、混合物を 15 時間還流した。
反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで洗浄し、水層を中和し、酢酸エチルで

抽出した。有機層を乾燥後濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）で精製し、標題化合物（198mg）を得た。

参考例37：t-ブチル (2S, 4R) - 4 - (2-t-ブトキシ-2-
5 オキソエチル) - 2 - { [(2S) - 2-シアノピロリジン-1-イル] カ
ルボニル} ピロリジン-1-カルボキシレート

t-ブチル N-t-ブトキシカルボニル-5-メトキシカルボニルピロ
リジン-3-イルアセタートを用いて、参考例11→参考例1で示される方
法と同様に操作して、標題化合物を得た。

10

参考例38：[4 - ((3R, 5S) - 5 - { [(2S) - 2-シアノピロ
リジン-1-イル] カルボニル} ピロリジン-3-イル) フェノキシ] プタ
ン酸 ベンジルエステル

(a) 実施例19(28)で製造した化合物を用いて参考例3で示される方
15 法と同様に操作(Boc化)して、N-Boc体を得た。

(b) (a)で得られた化合物(300mg)をベンゼン(8ml)に溶解
し、4-ヒドロキシブタン酸(182mg)、N, N, N', N'-テトラ
メチルアゾジカルボキサミド(402mg)およびトリブチルホスフィン(0.58
ml)を加え、60℃で15時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を酢
20 酸エチルで希釈し、水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、
乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/
酢酸エチル）で精製し、標題化合物(310mg)を得た。

参考例39：1-t-ブチル 2-メチル (2S, 4R) - 4 - (2-ヒ
25 ドロキシエチル) ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート

[(3R, 5S) - 1 - (t-ブトキシカルボニル) - 5 - (メトキシカ

ルボニル) ピロリジン-3-イル] 酢酸 (J. Org. Chem. 1989, 54, 109-115) (575 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に 0℃ でトリエチルアミン (0.42 ml) およびクロロギ酸エチル (0.23 ml) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解した。この溶液を 0℃ に冷却した水素化ホウ素ナトリウム (378 mg) の水 (5 ml) 溶液に滴下し、0℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮し、標題化合物 (540 mg) を得た。

- 10 参考例 40 : 1-*t*-ブチル 2-メチル (2S, 4R) -4-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) エチル] ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート

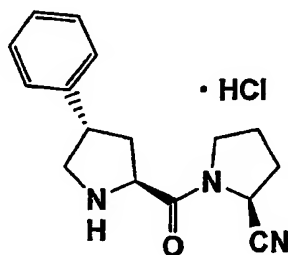
参考例 39 で製造した化合物 (540 mg) のジクロロメタン (4 ml) に 3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン (0.27 ml) およびピリジニウム p-トルエンスルホナート (50 mg) を加え、混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮し、標題化合物 (710 mg) を得た。

- 20 参考例 41 : *t*-ブチル (2S, 4R) -2-{ [(2S) -2-シアノピロリジン-1-イル] カルボニル} -4-(2-ヒドロキシエチル) ピロリジン-1-カルボキシレート

参考例 40 で製造した化合物を用いて参考例 11 (NaOH) → 参考例 1 (アミド化) で示される方法と同様に操作した。得られた化合物 (548 mg) のメタノール (3 ml) 溶液に p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (25 mg) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウ

ム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（307mg）を得た。

- 5 実施例1：(2S)-1-{[(2S, 4S)-4-フェニルピロリジン-2-イル]カルボニル}ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩



- 参考例1で製造した化合物（421mg）の酢酸エチル（4ml）溶液に
4N塩化水素-酢酸エチル溶液（2ml）を加え、混合物を室温で6時間攪
10 拌した。析出物を遠心分離し、沈殿物を酢酸エチルで洗浄し、本発明化合物
（205mg）を得た。

TLC：Rf 0.43（塩化メチレン：メタノール=9：1）；

NMR (DMSO-d₆)：δ 2.16 (m, 4H), 2.44 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.43 (m, 1H),
3.62 (m, 4H), 4.75 (s, 1H), 4.84 (dd, J=7.97, 4.67Hz, 1H), 7.33 (m, 5H), 8.93 (s, 1H),

- 15 10.76 (s, 1H)。

実施例1（1）～実施例1（4）

実施例1で示される方法と同様に操作して、以下の本発明化合物を得た。

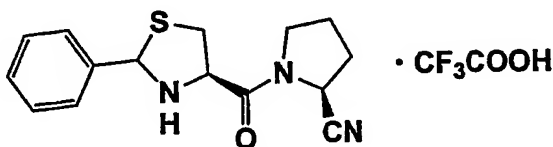
- 20 実施例1（1）：(2S)-1-[(2S)-2, 3-ジヒドロ-1H-イン
ンドール-2-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

実施例 1 (2) : (2S) - 1 - [(2S) - ピペリジン - 2 - イルカルボ
ニル] ピロリジン - 2 - カルボニトリル・トリフルオロ酢酸塩

5 実施例 1 (3) : (2S) - 1 - [(3S) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒド
ロ - 1H - β - カルボリン - 3 - イルカルボニル] ピロリジン - 2 - カルボ
ニトリル・塩酸塩

10 実施例 1 (4) : (2S) - 1 - [(6S) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒド
ロ - 3H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 6 - イルカルボニル] ピロリ
ジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩

実施例 2 : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - フェニル - 1, 3 - チアゾリ
ジン - 4 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・トリフル
オロ酢酸塩



15

参考例 3 で製造した化合物を用いて、参考例 1 → 実施例 1 で示される方法
と同様に操作して、本発明化合物を得た（実施例 1 で用いた塩化水素 - 酢酸
エチルの代わりにトリフルオロ酢酸を用いた。）。

TLC : R_f 0.62 (塩化メチレン : メタノール = 19 : 1) ;

20 NMR (CDCl₃) : δ 7.66-7.30 (m, 5H), 5.88 (s, 0.2H), 5.69 (s, 0.8H), 4.70 (m, 1H),
4.49 and 4.42 (t, J = 7.2Hz, 1H), 3.76-3.60 (m, 2H), 3.59 (dd, J = 10.8, 7.8Hz, 0.8H),
3.44 (dd, J = 10.8, 6.9Hz, 0.2H), 3.28 (dd, J = 10.8, 6.9Hz, 0.8H), 3.20 (dd, J = 10.8,
7.8Hz, 0.2H), 2.40-2.10 (m, 4H)。

実施例 2 (1) ~ 実施例 2 (46)

相当する化合物を用いて、参考例 2 → 参考例 3 → 実施例 2 で示される方法と同様に操作して（場合によりトリフルオロ酢酸の代わりに塩化水素-酢酸エチル溶液、塩化水素-ジオキサン溶液を用いてもよい。）、本発明化合物
5 を得た。

10

実施例 2 (1) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - イソブチル - 1, 3 -
チアゾリジン - 4 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・
トリフルオロ酢酸塩

実施例 2 (2) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - (2 - フェニルエチル)
- 1, 3 - チアゾリジン - 4 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボ
ニトリル

15 実施例 2 (3) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - ピリジン - 3 - イル -
1, 3 - チアゾリジン - 4 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニ
トリル・トリフルオロ酢酸塩

20 実施例 2 (4) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - イソプロピル - 1, 3 -
チアゾリジン - 4 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・
トリフルオロ酢酸塩

25 実施例 2 (5) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - シクロヘキシル - 1,
3 - チアゾリジン - 4 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリ
ル・トリフルオロ酢酸塩

実施例 2 (6) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - (1-エチルプロピル)
- 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボ
ニトリル・トリフルオロ酢酸塩

- 5 実施例 2 (7) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2-ブチル-1, 3-チア
ゾリジン-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・トリ
フルオロ酢酸塩

- 10 実施例 2 (8) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2-ベンジル-1, 3-チ
アゾリジン-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・ト
リフルオロ酢酸塩

- 15 実施例 2 (9) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2-エチル-1, 3-チア
ゾリジン-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・トリ
フルオロ酢酸塩

- 20 実施例 2 (10) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - (1-アダマンチル)
- 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボ
ニトリル

25 実施例 2 (11) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2-ピリジン-2-イル
- 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボ
ニトリル・二塩酸塩

- 30 実施例 2 (12) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2-ピリジン-4-イル
- 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボ

ニトリル・二塩酸塩

実施例 2 (13) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - (1, 3-チアゾール-2-イル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル } ピロリジン-2-カルボニトリル・二塩酸塩

実施例 2 (14) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - (2, 3-ジメトキシフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル } ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

10

実施例 2 (15) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル } ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

15 実施例 2 (16) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - (フェノキシメチル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル } ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

20 実施例 2 (17) : (2S) - 1 - { [(4R, 5R) - 5-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル } ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

25 実施例 2 (18) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - (1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル } ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

- 実施例 2 (19) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - (2, 5-ジメトキシフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩
- 5 実施例 2 (20) : (2S) - 1 - ({ (4R) - 2 - [(フェニルチオ)メチル] - 1, 3-チアゾリジン-4-イル } カルボニル) ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩
- 10 実施例 2 (21) : (2S) - 1 - ({ (4R) - 2 - [2 - (フェニルチオ)エチル] - 1, 3-チアゾリジン-4-イル } カルボニル) ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩
- 15 実施例 2 (22) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - (2, 6-ジメトキシフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩
- 20 実施例 2 (23) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩
- 25 実施例 2 (24) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - (3, 5-ジメトキシフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩
- 25 実施例 2 (25) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - (2, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} ピロリジン

－2－カルボニトリル・塩酸塩

実施例2 (26) : (2S)－1－{ [(4R)－2－(4－フェノキシフ
エニル)－1, 3－チアゾリジン－4－イル] カルボニル} ピロリジン－2
5 ーカルボニトリル・塩酸塩

実施例2 (27) : (2S)－1－{ [(4S)－2－フェニル－1, 3－
チアジナン－4－イル] カルボニル} ピロリジン－2－カルボニトリル・塩
酸塩

10

実施例2 (28) : (2S)－1－{ [(4R)－2－(2－メトキシフェ
ニル)－1, 3－チアゾリジン－4－イル] カルボニル} ピロリジン－2－
カルボニトリル・塩酸塩

15 実施例2 (29) : (2S)－1－{ [(4R)－2－(3－メトキシフェ
ニル)－1, 3－チアゾリジン－4－イル] カルボニル} ピロリジン－2－
カルボニトリル・塩酸塩

実施例2 (30) : (2S)－1－{ [(4R)－2－(4－メトキシフェ
20 ニル)－1, 3－チアゾリジン－4－イル] カルボニル} ピロリジン－2－
カルボニトリル・塩酸塩

実施例2 (31) : (2S)－1－{ [(4R)－2－(3－フェノキシフ
エニル)－1, 3－チアゾリジン－4－イル] カルボニル} ピロリジン－2
25 ーカルボニトリル・塩酸塩

実施例 2 (32) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - (2, 3, 4-トリ
メトキシフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル } ピロ
リジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

- 5 実施例 2 (33) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - (2, 4, 5-トリ
メトキシフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル } ピロ
リジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

- 10 実施例 2 (34) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - (2-エトキシフェ
ニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル } ピロリジン-2-
カルボニトリル・塩酸塩

- 15 実施例 2 (35) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - (3-エトキシフェ
ニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル } ピロリジン-2-
カルボニトリル・塩酸塩

- 20 実施例 2 (36) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - (4-エトキシフェ
ニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル } ピロリジン-2-
カルボニトリル・塩酸塩

実施例 2 (37) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - (3, 4, 5-トリ
メトキシフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル } ピロ
リジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

- 25 実施例 2 (38) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - (4-プロポキシフ
ェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル } ピロリジン-2

ーカルボニトリル・塩酸塩

実施例 2 (39) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - (3 - シアノフェニル) - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カ
5 ルボニトリル・塩酸塩

実施例 2 (40) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - (4 - シアノフェニル) - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カ
10 ルボニトリル・塩酸塩

実施例 2 (41) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - (4 - ピリジン - 2 - イルフェニル) - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - イル] カルボニル } ピロリ
ジ - 2 - カルボニトリル・二塩酸塩

15 実施例 2 (42) : 3 - ((4R) - 4 - { [(2S) - 2 - シアノピロリジン - 1 - イル] カルボニル } - 1, 3 - チアゾリジン - 2 - イル) 安息香酸・塩酸塩

20 実施例 2 (43) : 4 - ((4R) - 4 - { [(2S) - 2 - シアノピロリジン - 1 - イル] カルボニル } - 1, 3 - チアゾリジン - 2 - イル) 安息香酸・塩酸塩

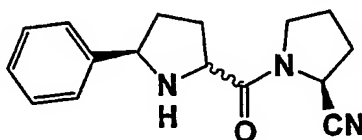
実施例 2 (44) : 3 - ((4R) - 4 - { [(2S) - 2 - シアノピロリジン - 1 - イル] カルボニル } - 1, 3 - チアゾリジン - 2 - イル) - N,
25 N - ジメチルベンズアミド・塩酸塩

実施例 2 (45) : 4-((4R)-4-{[(2S)-2-シアノピロリジン-1-イル]カルボニル}-1,3-チアゾリジン-2-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド・塩酸塩

- 5 実施例 2 (46) : (2S)-1-[(4R)-スピロ[1,3-チアゾリジン-2,2'-トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカン]-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

- 10 実施例 3 : (2S)-1-{[(5R)-5-フェニルピロリジン-2-イル]カルボニル}ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

・HCl



参考例 9 で製造した化合物を用いて、参考例 1 → 実施例 1 で示される方法と同様に操作して、本発明化合物を得た。

高極性体

- 15 TLC : R_f 0.57 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;
NMR (CDCl₃) : δ 1.80-2.80 (m, 8H), 3.50-3.80 (m, 2H), 4.60-5.00 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.61 (m, 2H)。

低極性体

- 20 TLC : R_f 0.59 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;
NMR (CDCl₃) : δ 2.00-2.60 (m, 8H), 3.30-4.00 (m, 2H), 4.70-5.20 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.58 (m, 2H)。

実施例 3 (1) ~ 実施例 3 (5)

参考例 4 → 参考例 5 → 参考例 6 → 参考例 7 → 参考例 8 → 参考例 9 → 実施例 3 で示される方法と同様に操作して、以下の本発明化合物を得た。

実施例 3 (1) : (2S) - 1 - (1 - アザスピロ [4. 4] ノナ - 2 - イ
5 ルカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩

実施例 3 (2) : (2S) - 1 - { [(5S) - 5 - フェニルピロリジン -
2 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩

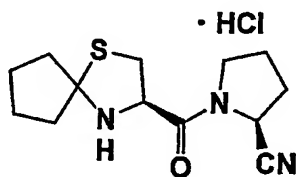
10 実施例 3 (3) : (2S) - 1 - { [(2S) - 5 - ビニルピロリジン - 2
- イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩

実施例 3 (4) : (2S) - 1 - { [(2S) - 5 - エチルピロリジン - 2
- イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩

15

実施例 3 (5) : (2S) - 1 - (1 - アザスピロ [4. 5] デカ - 2 - イ
ルカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩

20 実施例 4 : (2S) - 1 - [(3R) - 1 - チア - 4 - アザスピロ [4. 4]
ノナ - 3 - イルカルボニル] ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩



参考例 11 で製造した化合物を用いて、参考例 1 で示される方法と同様に操作して (必要に応じて公知の方法で相当する塩に変換して)、本発明化合

物を得た。

TLC : R_f 0.20 (トルエン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 4.81 (dd, J = 8.1, 4.8Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 9.0, 8.1Hz, 1H),
3.81 (ddd, J = 9.6, 6.9, 6.9Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 11.4, 8.1Hz, 1H), 3.63 (ddd, J = 9.6,
5 6.9, 6.9Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 11.4, 9.0Hz, 1H), 2.45-1.95 (m, 8H), 1.87-1.55 (m, 4H)。

実施例 4 (1) ~ 実施例 4 (14)

参考例 10 → 参考例 11 → 実施例 4 で示される方法と同様に操作して、以下の本発明化合物を得た。

10

実施例 4 (1) : (2S) - 1 - [(7R) - 5 - チア - 8 - アザスピロ [3.4] オクター 7 - イルカルボニル] ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩

15 実施例 4 (2) : (2S) - 1 - { [(3R) - 8 - (フェニルスルホニル) - 1 - チア - 4, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカー 3 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル

20 実施例 4 (3) : (2S) - 1 - { [(3R) - 8 - フェニル - 1 - チア - 4, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカー 3 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル

25 実施例 4 (4) : (2S) - 1 - { [(3R) - 8 - ベンゾイル - 1 - チア - 4, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカー 3 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル

実施例 4 (5) : (2 S) - 1 - [(4' R) - スピロ [フルオレン-9, 2' - [1, 3] チアゾリジン] - 4' - イルカルボニル] ピロリジン-2 - カルボニトリル・塩酸塩

- 5 実施例 4 (6) : (2 S) - 1 - { [(3 R) - 8 - アセチル-1 - チア-4, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカ-3 - イル] カルボニル} ピロリジン-2 - カルボニトリル

- 実施例 4 (7) : (2 S) - 1 - { [(3 R) - 8 - (メチルスルホニル) - 1 - チア-4, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカ-3 - イル] カルボニル} ピロリジン-2 - カルボニトリル
- 10

- 実施例 4 (8) : (2 S) - 1 - [(1 1 R) - 1, 4 - ジオキサ-9 - チア-1 2 - アザジスピロ [4. 2. 4. 2] テトラデカ-1 1 - イルカルボニル] ピロリジン-2 - カルボニトリル
- 15

- 実施例 4 (9) : (2 S) - 1 - { [(3 R) - 8 - フェニル-1 - チア-4 - アザスピロ [4. 5] デカ-3 - イル] カルボニル} ピロリジン-2 - カルボニトリル・塩酸塩
- 20

- 実施例 4 (10) : (2 S) - 1 - { [(3 R) - 8, 8 - ジメチル-1 - チア-4 - アザスピロ [4. 5] デカ-3 - イル] カルボニル} ピロリジン-2 - カルボニトリル・塩酸塩

- 25 実施例 4 (11) : (2 S) - 1 - [(3 R) - 1 - チア-4 - アザスピロ [4. 5] デカ-3 - イルカルボニル] ピロリジン-2 - カルボニトリル・

トリフルオロ酢酸塩

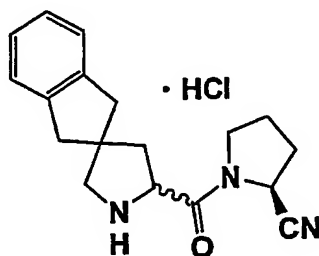
- 実施例 4 (12) : t-ブチル (3R) - 3 - { [(2S) - 2 - シアノ
ピロリジン - 1 - イル] カルボニル } - 1 - チア - 4, 8 - ジアザスピロ [4.
5] デカン - 8 - カルボキシレート

実施例 4 (13) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2, 2 - ジフェニル - 1,
3 - チアゾリジン - 4 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリ
ル・塩酸塩

10

実施例 4 (14) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2, 2 - ジメチル - 1,
3 - チアゾリジン - 4 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリ
ル・塩酸塩

- 15 実施例 5 : (2S) - 1 - (1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 3' -
ピロリジン] - 5' - イルカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル・
塩酸塩



- 参考例 17 で製造した化合物を用いて、参考例 1 → 実施例 1 で示される方
法と同様に操作して、それぞれシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる
分割を行なって、本発明化合物を得た。

高極性体

TLC : R f 0.32 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 1.97 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 2.99 (m, 4H), 3.25 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 7.17 (m, 4H), 8.82 (s, 1H), 10.65 (s, 1H).

5 低極性体

TLC : R f 0.43 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 1.97 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 2.99 (m, 4H), 3.25 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 7.17 (m, 4H), 8.82 (s, 1H), 10.65 (s, 1H).

10

実施例 5 (1) : (2S) - 1 - (2-アザスピロ [4. 4] ノナ-3-イルカルボニル) ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

参考例 12 → 参考例 13 → 参考例 14 → 参考例 15 → 参考例 16 → 参考例 17 → 参考例 18 → 参考例 19 → 実施例 5 で示される方法と同様に操作して、

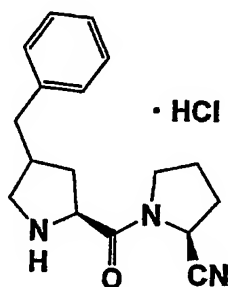
15 本発明化合物を得た。

TLC : R f 0.32, 0.23 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.50-2.50 (m, 14H), 3.30-4.30 (m, 4H), 4.70-5.43 (m, 2H).

実施例 6 : (2S) - 1 - { [(2S) - 4-ベンジルピロリジン-2-イル] カルボニル } ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

20

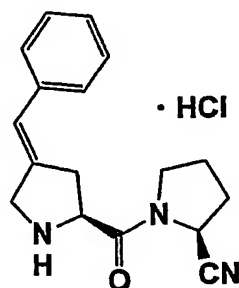


参考例 22 で製造した化合物を用いて、参考例 1 → 実施例 1 で示される方法と同様に操作して、本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.36 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 1.60 (m, 1H), 2.19 (m, 4H), 2.85 (m, 4H), 3.53 (m, 4H),
5 4.59 (m, 2H), 7.27 (m, 5H)。

実施例 7 : (2S) - 1 - { [(2S, 4E) - 4 - ベンジリデンピロリジン - 2 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩

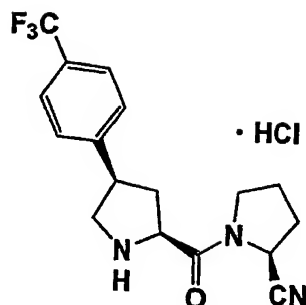


10 参考例 21 で製造した化合物を用いて、参考例 1 → 実施例 1 で示される方法と同様に操作して、本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.32 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 2.15 (m, 4H), 2.78 (dd, J=17.31, 7.97Hz, 1H), 3.44 (m, 1H),
3.65 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 4.74 (t, J=8.24Hz, 1H), 4.84 (dd, J=7.83, 4.81Hz, 1H),
15 6.61 (s, 1H), 7.34 (m, 5H)。

実施例 8 : (2S) - 1 - ({ (2S, 4R) - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピロリジン - 2 - イル } カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩



参考例 26 で製造した化合物を用いて、参考例 1 → 実施例 1 で示される方法と同様に操作して、本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.55 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

- 5 NMR(DMSO-*d*₆): δ 1.80-2.30 (m, 5H), 3.00 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.67 (m, 4H), 4.63 (dd, J=10.16, 7.14Hz, 1H), 4.85 (dd, J=7.97, 4.94Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.52Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.52Hz, 2H), 9.61 (m, 2H).

実施例 8 (1) ~ 実施例 8 (17)

- 10 参考例 23 → 参考例 24 → 参考例 25 → 参考例 26 → 実施例 8 で示される方法と同様に操作して、本発明化合物を得た。

実施例 8 (1) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - フェニルピロリジン - 2 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩

15

実施例 8 (2) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩

- 20 実施例 8 (3) : (2S) - 1 - { [(2S, 4S) - 4 - (2 - フリル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩

酸塩

- 実施例 8 (4) : (2 S) - 1 - { [(2 S, 4 R) - 4 - (4 - フルオロ
フェニル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニ
5 トリル・塩酸塩
- 実施例 8 (5) : (2 S) - 1 - { [(2 S, 4 R) - 4 - (4 - メチルフ
ェニル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニト
10 リル・塩酸塩
- 実施例 8 (6) : (2 S) - 1 - { [(2 S, 4 R) - 4 - ピリジン - 4 -
イルピロリジン - 2 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・
15 二塩酸塩
- 実施例 8 (7) : (2 S) - 1 - { [(2 S, 4 R) - 4 - ピリジン - 3 -
イルピロリジン - 2 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・
20 二塩酸塩
- 実施例 8 (8) : (2 S) - 1 - { [(2 S, 4 R) - 4 - (3 - メチルフ
ェニル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニト
25 リル・塩酸塩
- 実施例 8 (9) : (2 S) - 1 - { [(2 S, 4 R) - 4 - (2 - メチルフ
ェニル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニト
30 リル・塩酸塩

実施例 8 (10) : (2S) - 1 - { [(2S, 4S) - 4 - (1-ベンゾ
フラン-2-イル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-
カルボニトリル・塩酸塩

- 5 実施例 8 (11) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (4-イソブ
ロピルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カ
ルボニトリル・塩酸塩

- 10 実施例 8 (12) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (3-フリル)
ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・塩
酸塩

- 15 実施例 8 (13) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (4-シアノ
フェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニ
トリル・塩酸塩

実施例 8 (14) : 3 - { [(2S, 4R) - 4 - フェニルピロリジン-2
-イル] カルボニル} - 1, 3-チアゾリジン・塩酸塩

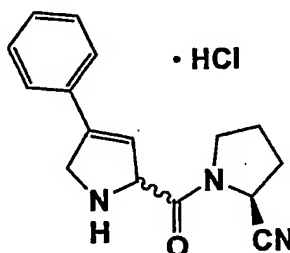
- 20 実施例 8 (15) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (2, 6-ジ
メチルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カ
ルボニトリル・塩酸塩

- 25 実施例 8 (16) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (1-ナフチ
ル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・
塩酸塩

実施例 8 (17) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (2-ナフチル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

5

実施例 9 : (2S) - 1 - [(4-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル) カルボニル] ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩



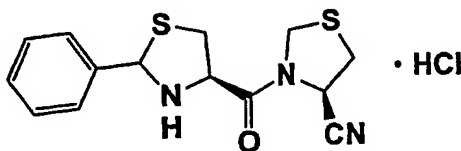
参考例 23 で製造した化合物を用いて、参考例 24 → 参考例 26 → 実施例

10 8 で示される方法と同様に操作して、本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.44, 0.36 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 2.19 (m, 4H), 3.82 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 4.83 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 7.48 (m, 5H), 10.13 (m, 1H)。

15 実施例 10 : (4R) - 3 - { [(4R) - 2-フェニル-1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} - 1, 3-チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩



参考例 28 で製造した化合物を用いて、実施例 1 で示される方法と同様に

操作して、本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.60 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 2 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 7.63-7.52 (m, 2H), 7.45-7.30 (m, 3H), 5.84-5.58 (m, 1H), 5.34-5.24 (m, 1H), 4.92-4.44 (m, 3H), 4.04 (bs, 2H), 3.62-3.14 (m, 4H)。

5

実施例10 (1) ~ 実施例10 (13)

参考例27 → 参考例28 → 実施例10で示される方法と同様に操作して、以下の本発明化合物を得た。

10 実施例10 (1) : (4R) - 3 - { [(4R) - 2 - (2-フェニルエチル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル } - 1, 3-チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩

15 実施例10 (2) : (4R) - 3 - { [(4R) - 2 - イソブチル - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル } - 1, 3-チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩

20 実施例10 (3) : (4R) - 3 - { [(4R) - 2 - (2-メチルフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル } - 1, 3-チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩

25 実施例10 (4) : (4R) - 3 - { [(4R) - 2 - (2-クロロフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル } - 1, 3-チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩

実施例10 (5) : (4R) - 3 - { [(4R) - 2 - (3-メチルフェニ

ル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} - 1, 3-チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩

5 実施例10(6) : (4R) - 3 - { [(4R) - 2 - (4-メチルフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} - 1, 3-チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩

10 実施例10(7) : (4R) - 3 - { [(4R) - 2 - (3-クロロフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} - 1, 3-チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩

15 実施例10(8) : (4R) - 3 - { [(4R) - 2 - (4-クロロフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} - 1, 3-チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩

20 実施例10(9) : (4R) - 3 - { [(4R) - 2 - (2-メトキシフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} - 1, 3-チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩

25 実施例10(10) : (4R) - 3 - { [(4R) - 2 - (3-メトキシフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} - 1, 3-チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩

30 実施例10(11) : (4R) - 3 - { [(4R) - 2 - (4-メトキシフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} - 1, 3-チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩

実施例 10 (12) : (4R) - 3 - { [(4R) - 2 - ベンジル - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - イル] カルボニル } - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - カルボニトリル・塩酸塩

5

実施例 10 (13) : (4R) - 3 - { [(4R) - 2 - (3 - フェニルプロピル) - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - イル] カルボニル } - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - カルボニトリル・塩酸塩

10 実施例 11 : (2S) - 1 - { [(2S, 4S) - 4 - アリルピロリジン - 2 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩



参考例 29 で製造した化合物を用いて、参考例 11 → 参考例 1 → 実施例 1 で示される方法と同様に操作して、本発明化合物を得た。

15 TLC : R_f 0.40 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;
NMR (DMSO-d₆) : δ 1.44 (m, 1H), 1.90-2.50 (m, 8H), 2.60 (m, 1H), 2.87 (t, J=10.03Hz, 1H), 3.57 (m, 2H), 4.45 (t, J=8.52Hz, 1H), 4.82 (dd, J=7.97, 4.67Hz, 1H), 5.05 (m, 2H), 5.77 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.37 (s, 1H)。

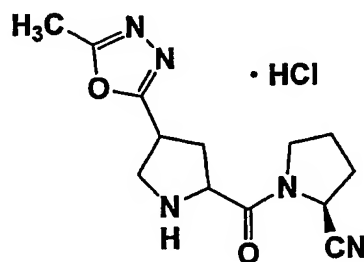
20 実施例 11 (1) : (2S) - 1 - { [(2S, 4S) - 4 - プロピルピロリジン - 2 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩
参考例 29 で製造した化合物を用いて、参考例 5 → 実施例 11 で示される

方法と同様に操作して、本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.34 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 0.86 (t, J = 7.00 Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 5H), 1.90-2.30 (m, 5H), 3.59 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.82 (dd, J = 7.83, 4.81 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.38 (s, 1H)。

実施例 12 : (2S) - 1 - { [4 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩

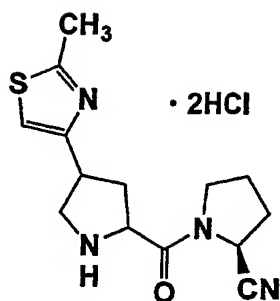


参考例 32 で製造した化合物を用いて、参考例 11 → 参考例 1 → 実施例 1 で示される方法と同様に操作して、本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.42 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 2.13 (m, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.86 (m, 3H), 4.70 (s, 1H), 4.77 (dd, J = 6.59, 4.12 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 10.49 (s, 1H)。

実施例 13 : (2S) - 1 - { [4 - (2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・二塩酸塩

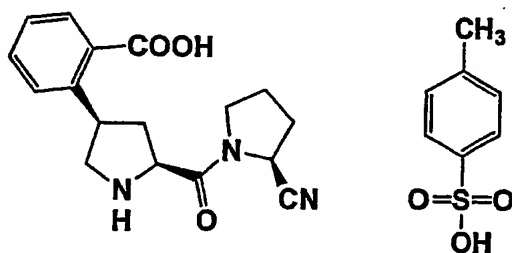


参考例 34 で製造した化合物を用いて、参考例 11 → 参考例 1 → 実施例 1
で示される方法と同様に操作して、以下の本発明化合物を得た。

TLC: R_f 0.45 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸エチル = 17:2:1) ;

- 5 NMR (DMSO- d_6): δ 2.03 (m, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.62 and 2.63 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.69 (m, 3H), 4.63 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 7.39 and 7.41 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 10.64 and 10.82 (s, 1H).

- 10 実施例 14: 2-((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-シアノピロリジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-3-イル)安息香酸・4-メチルベンゼンスルホン酸塩



- 15 参考例 36 で製造した化合物 (198mg) の 1, 4-ジオキササン (2.4m l) 溶液に p-トルエンスルホン酸 (99.6mg) を加え、80℃で10時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物 (161mg) を得た。

TLC: R_f 0.29 (クロロホルム: メタノール: 酢酸: 水 = 80:20:3:

3) ;

NMR (DMSO-D₆) : δ 1.99 (m, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.89 (m, 1H),
 3.23 (m, 1H), 3.54 (m, 3H), 4.37 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.86 (dd, J=8.06, 5.13 Hz,
 1H), 7.10 (d, J=8.06 Hz, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.46 (d, J=8.06 Hz, 2H), 7.56 (m, 2H),
 5 7.80 (d, J=7.32 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 13.16 (s, 1H)。

実施例 14 (1) ~ 実施例 14 (3)

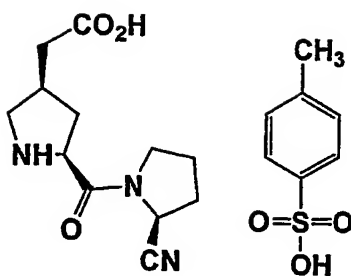
実施例 14 で示される方法と同様に操作して、以下の化合物を得た。

10 実施例 14 (1) : 5 - ((3 R, 5 S) - 5 - { [(2 S) - 2 - シアノ
 ピロリジン - 1 - イル] カルボニル } ピロリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロ
 キシ安息香酸・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩

15 実施例 14 (2) : 3 - ((3 R, 5 S) - 5 - { [(2 S) - 2 - シアノ
 ピロリジン - 1 - イル] カルボニル } ピロリジン - 3 - イル) 安息香酸・4
 - メチルベンゼンスルホン酸塩

20 実施例 14 (3) : 4 - ((3 R, 5 S) - 5 - { [(2 S) - 2 - シアノ
 ピロリジン - 1 - イル] カルボニル } ピロリジン - 3 - イル) 安息香酸・4
 - メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 15 : ((3 R, 5 S) - 5 - { [(2 S) - 2 - シアノピロリジン
 - 1 - イル] カルボニル } ピロリジン - 3 - イル) 酢酸・4 - メチルベンゼ
 ンスルホン酸塩

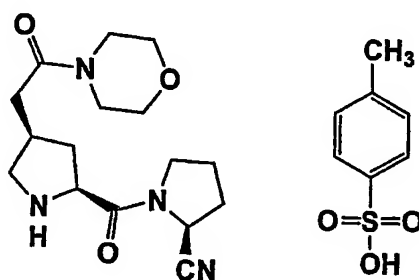


参考例 37 で製造した化合物を用いて、実施例 14 で示される方法と同様に操作して、標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.17 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 5 : 1 : 1) ;

- 5 NMR (DMSO- D_6) : δ 1.45 (m, 1H), 2.13 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.55 (m, 4H), 2.94 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.82 (dd, $J=7.78, 4.85$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=7.87$ Hz, 2H), 7.46 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 9.34 (s, 1H)。

- 実施例 16 : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (2-モルホリン-4-イル-2-オキシエチル) ピロリジン-2-イル] カルボニル } ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩
- 10



- 実施例 15 で製造した化合物を用いて参考例 3 (Boc 化) → モルホリンを用いて参考例 1 (アミド化) → 実施例 14 で示される方法と同様に操作して、標題化合物を得た。
- 15

TLC : R_f 0.21 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 1.46 (m, 1H), 2.08 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.65

(m, 2 H), 2.90 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.82 (dd, J = 7.78, 4.85 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 8.67 (m, 1H), 9.32 (m, 1H).

実施例 16 (1) ~ 実施例 16 (10)

- 5 実施例 16 で示される方法と同様に操作して、以下の化合物を得た (ただし、実施例 16 (1) は参考例 31 で製造した化合物を原料として用いた。)

実施例 16 (1) : 5- { [(2S) - 2-シアノピロリジン-1-イル]
カルボニル} -N-フェニルピロリジン-3-カルボキシアミド・塩酸塩

10

実施例 16 (2) : 2- ((3R, 5S) - 5- { [(2S) - 2-シアノ
ピロリジン-1-イル] カルボニル} ピロリジン-3-イル) アセトアミド・
4-メチルベンゼンスルホン酸塩

- 15 実施例 16 (3) : 2- ((3R, 5S) - 5- { [(2S) - 2-シアノ
ピロリジン-1-イル] カルボニル} ピロリジン-3-イル) -N- (メチ
ルスルホニル) アセトアミド・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

- 20 実施例 16 (4) : 2- ((3R, 5S) - 5- { [(2S) - 2-シアノ
ピロリジン-1-イル] カルボニル} ピロリジン-3-イル) -N-メチル
アセトアミド・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

- 25 実施例 16 (5) : 2- ((3R, 5S) - 5- { [(2S) - 2-シアノ
ピロリジン-1-イル] カルボニル} ピロリジン-3-イル) -N, N-ビ
ス (2-メトキシエチル) アセトアミド・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 16 (6) : 2-((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-シアノ
ピロリジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-3-イル)-N-(4-
ヒドロキシブチル)アセトアミド・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

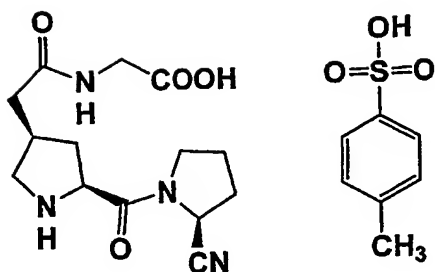
- 5 実施例 16 (7) : (2S)-1-({(2S, 4R)-4-[2-(4-
ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]ピロリジン-2-
イル}カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼン
スルホン酸塩

- 10 実施例 16 (8) : 2-((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-シアノ
ピロリジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-3-イル)-N, N-ジ
メチルアセトアミド・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

- 15 実施例 16 (9) : 2-((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-シアノ
ピロリジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-3-イル)-N-(フェ
ニルスルホニル)アセトアミド・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

- 20 実施例 16 (10) : 2-((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-シア
ノピロリジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-3-イル)-N-[(1
r, 5R, 7S)-3-ヒドロキシ-1-アダマンチル]アセトアミド・4
-メチルベンゼンスルホン酸塩

- 25 実施例 17 : {[(3R, 5S)-5-{[(2S)-2-シアノピロリ
ジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-3-イル)アセチル]アミノ}
酢酸・4-メチルベンゼンスルホン酸塩



実施例 15 で製造した化合物を用いて、参考例 3 → 参考例 1 (グリシン・ベンジルエステルを用いた。) → 接触還元 (酢酸エチル中、水酸化パラジウムを用いて参考例 5 と同様の方法で行なった。) → 実施例 14 で示される方法と同様に操作することによって、標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.19 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;
 NMR (DMSO-D₆) : δ 1.44 (m, 1H), 2.13 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 2.34 (m, 1H),
 2.65 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.73 (d, J=5.95 Hz, 2H),
 4.46 (m, 1H), 4.82 (dd, J=7.87, 4.76 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.24 Hz, 2H), 7.46 (d,
 10 J=8.24 Hz, 2H), 8.28 (t, J=5.95 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.30 (s, 1H)。

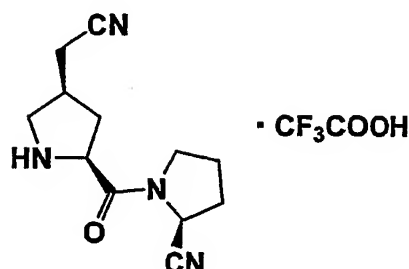
実施例 17 (1) ~ 実施例 17 (2)

実施例 17 で示される方法と同様に操作して、以下の化合物を得た。

15 実施例 17 (1) : [[(3R, 5S) - 5 - { [(2S) - 2 - シアノ
 ピロリジン - 1 - イル] カルボニル } ピロリジン - 3 - イル) アセチル] (メ
 チル) アミノ] 酢酸・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩

20 実施例 17 (2) : 3 - { [(3R, 5S) - 5 - { [(2S) - 2 - シ
 アノピロリジン - 1 - イル] カルボニル } ピロリジン - 3 - イル) アセチル]
 アミノ } プロパン酸・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 18 : (2S) - 1 - [(4R) - 4 - (シアノメチル) - L - プロ
リル] ピロリジン - 2 - カルボニトリル・トリフルオロ酢酸塩



実施例 16 (2) で製造した化合物を参考例 3 で示される方法と同様に操
5 作して Boc 化した。得られた化合物 (250 mg) を THF (2 ml) に
溶解し、0℃でピリジン (0.18 ml) およびトリフルオロ酢酸無水物 (0.12 ml)
1) を加え、混合物を 0℃で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸
エチルで抽出し、0.1N 塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮
した。残渣をエーテル - 酢酸エチル (5/1) で洗浄し、標題化合物の Boc
10 c 体 (156 mg) を得た。

得られた化合物を用いて実施例 14 で示される方法と同様に操作して、標
題化合物を得た。

TLC : R_f 0.35 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO-D₆) : δ 1.56 (m, 1 H) 2.03 (m, 2 H) 2.20 (m, 3 H) 2.64 (m, 3 H)
15 2.99 (m, 1 H) 3.57 (m, 3 H) 4.50 (m, 1 H) 4.84 (dd, J=7.81, 4.88 Hz, 1 H) 8.83 (s, 1
H) 9.46 (s, 1 H)。

実施例 18 (1) : (2S) - 1 - [(4R) - 4 - (4 - シアノ - 2, 6
- ジメチルフェニル) - L - プロリル] ピロリジン - 2 - カルボニトリル・
20 4 - メチルベンゼンスルホン酸塩

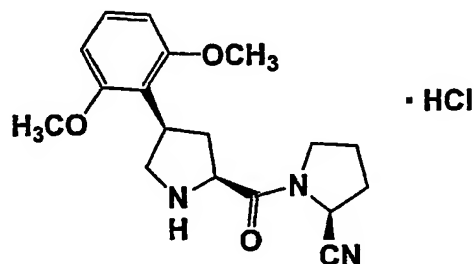
実施例 18 で示される方法と同様に操作して、標題化合物を得た。

実施例 19 (1) ~ 実施例 19 (64)

参考例 24 → 参考例 5 → 参考例 11 → 参考例 1 → 実施例 1 で示される方法と同様に操作して、以下の化合物を得た。なお、必要に応じて保護基の脱保護反応を介した。

5

実施例 19 (1) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (2, 6-ジメトキシフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル } ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩



- 10 TLC : R_f 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;
 NMR (DMSO-d₆) : δ 2.01 (m, 2H), 2.19 (m, 3H), 2.61 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 4.13 (m, 1H), 4.61 (t, J=8.65 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 6.66 (d, J=8.24 Hz, 2H), 7.23 (t, J=8.38 Hz, 1H)。

- 15 実施例 19 (2) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - メシチルピロリジン-2-イル] カルボニル } ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

実施例 19 (3) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (3-メトキシフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル } ピロリジン-2-カルボ

- 20 ニトリル・塩酸塩

実施例 19 (4) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (2-メトキシ

シフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボ
ニトリル・塩酸塩

実施例 19 (5) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4-ビフェニル-
5 3-イルピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニト
リル・塩酸塩

実施例 19 (6) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4-(2, 5-ジ
メトキシフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-
10 カルボニトリル・塩酸塩

実施例 19 (7) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4-ビフェニル-
4-イルピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニト
リル・塩酸塩

15

実施例 19 (8) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4-(3, 4-ジ
メチルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カ
ルボニトリル・塩酸塩

20 実施例 19 (9) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4-(2, 5-ジ
メチルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カ
ルボニトリル・塩酸塩

実施例 19 (10) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4-(2, 4-
25 ジメトキシフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2
-カルボニトリル・塩酸塩

実施例 19 (11) : (2S) -1- { [(2S, 4R) -4- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

5

実施例 19 (12) : (2S) -1- { [(2S, 4R) -4-ビフェニル-2-イルピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

10 実施例 19 (13) : (2S) -1- { [(2S, 4R) -4- (2-イソプロピルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

15 実施例 19 (14) : (2S) -1- { [(2S, 4R) -4- (2, 3, 4-トリメトキシフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

20 実施例 19 (15) : (2S) -1- { [(2S, 4R) -4-フェネチルピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸

25

実施例 19 (16) : (2S) -1- { [(2S, 4R) -4- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸

実施例 19 (17) : N- [2- ((3R, 5S) -5- { [(2S) -2

ーシアノピロリジン-1-イル] カルボニル} ピロリジン-3-イル) フェ
ニル] メタンスルホンアミド・4-メチルベンゼンスルホン酸

実施例 19 (18) : 4-((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-シア
5 ノピロリジン-1-イル] カルボニル} ピロリジン-3-イル) -N, N-
ジメチルベンズアミド・4-メチルベンゼンスルホン酸

実施例 19 (19) : (2S)-1-{[(2S, 4R)-4-(4-ヒド
ロキシ-2, 6-ジメチルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル}
10 ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 19 (20) : (2S)-1-{[(2S, 4R)-4-(4-メト
キシ-2, 6-ジメチルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピ
ロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩
15

実施例 19 (21) : (2S)-1-({(2S, 4R)-4-[4-(ベ
ンジルオキシ)-2, 6-ジメチルフェニル] ピロリジン-2-イル} カル
ボニル) ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸
塩
20

実施例 19 (22) : 4-((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-シア
ノピロリジン-1-イル] カルボニル} ピロリジン-3-イル) -3, 5-
ジメチルフェニル メタンスルホナート・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

25 実施例 19 (23) : (2S)-1-({(2S, 4R)-4-[2-(ベ
ンジルオキシ) フェニル] ピロリジン-2-イル} カルボニル) ピロリジン

－2－カルボニトリル・4－メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例19(24) : (2S)－1－{ [(2S, 4R)－4－(2－ヒドロキシフェニル)ピロリジン－2－イル]カルボニル}ピロリジン－2－カルボニトリル・4－メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例19(25) : (2S)－1－({(2S, 4R)－4－[2－ヒドロキシ－5－(メチルスルホニル)フェニル]ピロリジン－2－イル}カルボニル)ピロリジン－2－カルボニトリル・4－メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例19(26) : 4－((3R, 5S)－5－{ [(2S)－2－シアノピロリジン－1－イル]カルボニル}ピロリジン－3－イル)－N, 3, 5－トリメチルベンズアミド・4－メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例19(27) : 4－((3R, 5S)－5－{ [(2S)－2－シアノピロリジン－1－イル]カルボニル}ピロリジン－3－イル)－N, N, 3, 5－テトラメチルベンズアミド・4－メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例19(28) : (2S)－1－{ [(2S, 4R)－4－(4－ヒドロキシフェニル)ピロリジン－2－イル]カルボニル}ピロリジン－2－カルボニトリル・4－メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例19(29) : (2S)－1－{ [(2S, 4R)－4－(3－ヒドロキシフェニル)ピロリジン－2－イル]カルボニル}ピロリジン－2－カルボニトリル・4－メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 19 (30) : 4-((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-シア
ノピロリジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-3-イル)-3, 5-
ジメチルベンズアミド・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

5

実施例 19 (31) : (2S)-1-{[(2S, 4R)-4-(2, 6-
ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-イル]カルボニル}ピロリジン-2
-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

- 10 実施例 19 (32) : (2S)-1-{[(2S, 4R)-4-(2-フル
オロ-6-メトキシフェニル)ピロリジン-2-イル]カルボニル}ピロリ
ジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

- 15 実施例 19 (33) : (2S)-1-({(2S, 4R)-4-[4-(ヒ
ドロキシメチル)-2, 6-ジメチルフェニル]ピロリジン-2-イル}カル
ボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン
酸塩

- 20 実施例 19 (34) : (2S)-1-({(2S, 4R)-4-[4-(メ
トキシメチル)-2, 6-ジメチルフェニル]ピロリジン-2-イル}カル
ボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン
塩

- 25 実施例 19 (35) : (2S)-1-{[(2S, 4R)-4-(2-メト
キシ-4, 6-ジメチルフェニル)ピロリジン-2-イル]カルボニル}ピ
ロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

- 5 実施例19 (36) : (2S) -1- { [(2S, 4R) -4- (4-ヒドロキシ-2, 3, 6-トリメチルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩
- 10 実施例19 (37) : (2S) -1- { [(2S, 4R) -4- (2-ヒドロキシ-4-メトキシ-6-メチルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩
- 15 実施例19 (38) : (2S) -1- { [(2S, 4R) -4- (4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩
- 20 実施例19 (39) : (2S) -1- { [(2S, 4R) -4- (3-ヒドロキシ-2, 4, 6-トリメチルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩
- 25 実施例19 (40) : (2S) -1- { [(2S, 4R) -4- (4-ヒドロキシ-3, 5-ジメチルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩
- 30 実施例19 (41) : (2S) -1- { [(2S, 4R) -4- (4-ヒドロキシ-2-メトキシ-6-メチルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 19 (42) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (2-エチル-6-メチルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

5

実施例 19 (43) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (3-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

10 実施例 19 (44) : (2S) - 1 - ({ (2S, 4R) - 4 - [4 - (2-ヒドロキシエトキシ) - 2, 6-ジメチルフェニル] ピロリジン-2-イル} カルボニル) ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

15 実施例 19 (45) : (2S) - 1 - ({ (2S, 4R) - 4 - [4 - (2-メトキシエトキシ) - 2, 6-ジメチルフェニル] ピロリジン-2-イル} カルボニル) ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

20 実施例 19 (46) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (4-ヒドロキシ-2, 6-ジメトキシフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

25 実施例 19 (47) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (4-エトキシ-2-ヒドロキシ-6-メチルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸

塩

実施例 19 (48) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (2-エチル-4-ヒドロキシ-6-メチルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボ
5 ニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 19 (49) : N- [4 - ((3R, 5S) - 5 - { [(2S) - 2-シアノピロリジン-1-イル] カルボニル} ピロリジン-3-イル) フェ
ニル] メタンスルホンアミド・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

10

実施例 19 (50) : (2S) - 1 - ({ (2S, 4R) - 4 - [4 - (テ
トラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ) フェニル] ピロリジン-2-
イル} カルボニル) ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼン
スルホン酸塩

15

実施例 19 (51) : (2S) - 1 - [((2S, 4R) - 4 - { 4 - [3-
ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル) プロポキシ] フェニル} ピロリジ
ン-2-イル) カルボニル] ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチル
ベンゼンスルホン酸塩

20

実施例 19 (52) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (2, 6-
ジエトキシ-4-ヒドロキシフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル}
ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

25 実施例 19 (53) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (2-エト
キシ-4-ヒドロキシ-6-メチルフェニル) ピロリジン-2-イル] カル

ボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸
塩

5 実施例19(54) : (2S)-1-{ [(2S, 4R)-4-(2-ヒドロキシ-4-イソプロポキシ-6-メチルフェニル) ピロリジン-2-イル]
カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

10 実施例19(55) : (2S)-1-{ [(2S, 4R)-4-(4-ヒドロキシ-2-イソプロポキシ-6-メチルフェニル) ピロリジン-2-イル]
カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

15 実施例19(56) : (2S)-1-{ [(2S, 4R)-4-(2-メトキシ-1-ナフチル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-
カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

20 実施例19(57) : (2S)-1-{ [(2S, 4R)-4-(4-ヒドロキシ-2-メチル-6-プロピルフェニル) ピロリジン-2-イル] カル
ボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸
塩

25 実施例19(58) : (2S)-1-{ [(2S, 4R)-4-(3, 4-ジヒドロキシフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-
2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 19 (59) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (3-ヒドロキシ-2-メトキシ-6-メチルフェニル)-ピロリジン-2-イル] カルボニル } ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

5

実施例 19 (60) : (2S) - 1 - ({ (2S, 4R) - 4 - [4-(ベンジルオキシ)-2-メトキシ-6-メチルフェニル] ピロリジン-2-イル } カルボニル) ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

10

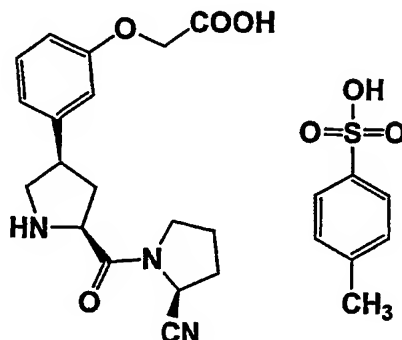
実施例 19 (61) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (5-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル } ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

15 実施例 19 (62) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル } ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

20 実施例 19 (63) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (3-ヒドロキシ-2-メチルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル } ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

25 実施例 19 (64) : (2S) - 1 - ({ (2S, 4R) - 4 - [3-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシエトキシ) フェニル] ピロリジン-2-イル } カルボニル) ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 20 : [3-((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-シアノピロリジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-3-イル)フェノキシ]酢酸・4-メチルベンゼンスルホン酸塩



5

実施例 19 (29) で製造した化合物 (IA-255) を用いて参考例 3 で示される方法と同様に操作して、Boc 体を得た。その Boc 体 (230 mg) をメチルエチルケトン (3 ml) に溶解し、炭酸カリウム (414 mg) およびブromo酢酸ベンジル (0.29 ml) を加え、混合物を 1 時間還流した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、標題化合物 (308 mg) を得た。得られた化合物に、参考例 5 → 実施例 14 で示される方法と同様に操作して、標題化合物を得た。

15 TLC : R_f 0.39 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;
NMR (DMSO-D₆) : δ 1.81 (m, 1H), 2.14 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.94 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.59 (m, 4H), 4.60 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.85 (dd, J=7.96, 4.85 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=8.51, 2.29 Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.10 (d, J=8.06 Hz, 2H), 7.26 (t, J=7.96 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.06 Hz, 2H), 8.95 (m, 1H), 9.52 (m, 1H)。

20

実施例 20 (1) ~ 実施例 20 (6)

実施例 20 で示される方法と同様に操作して、以下の化合物を得た。

5 実施例 20 (1) : [4-((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-シア
ノピロリジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-3-イル)フェノキシ]
酢酸・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

10 実施例 20 (2) : 2-[4-((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-
シアノピロリジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-3-イル)フェノ
キシ]-2-メチルプロパン酸・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

15 実施例 20 (3) : [4-((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-シア
ノピロリジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-3-イル)-3, 5-
ジメチルフェノキシ]酢酸・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

20 実施例 20 (4) : 2, 2'-[[4-((3R, 5S)-5-{[(2S)-
2-シアノピロリジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-3-イル)
-1, 2-フェニレン]ビス(オキシ)]ジ酢酸・4-メチルベンゼンスル
ホン酸塩

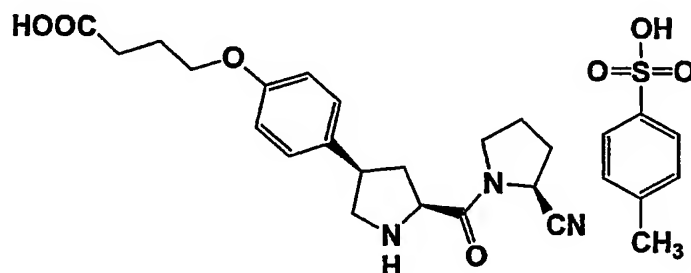
25 実施例 20 (5) : [4-((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-シア
ノピロリジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-3-イル)-3-メト
キシ-5-メチルフェノキシ]酢酸・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

30 実施例 20 (6) : [4-((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-シア
ノピロリジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-3-イル)-3, 5-

ジメトキシフェノキシ] 酢酸・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 21 : 4-[4-((3R, 5S)-5-{ [(2S)-2-シアノ
ピロリジン-1-イル] カルボニル} ピロリジン-3-イル) フェノキシ]

5 プタン酸・4-メチルベンゼンスルホン酸塩



参考例 38 で製造した化合物を用いて、参考例 5→実施例 14 に示される方法と同様に操作して、標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.24 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

10 NMR (DMSO-D₆) : δ 2.02 (m, 7H), 2.28 (s, 3H), 2.36 (t, J=7.32 Hz, 2H), 2.91 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.53 (m, 4H), 3.95 (t, J=6.50 Hz, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.85 (dd, J=7.87, 4.76 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.79 Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.06 Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.79 Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.06 Hz, 2H), 8.91 (m, 1H), 9.49 (m, 1H).

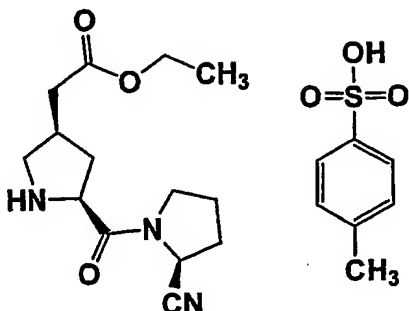
15 実施例 21 (1) : trans-4-[4-((3R, 5S)-5-{ [(2S)-2-シアノピロリジン-1-イル] カルボニル} ピロリジン-3-イル) フェノキシ] シクロヘキサンカルボン酸・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 21 に示される方法と同様にして、標題化合物を得た。

20

実施例 22 : エチル ((3R, 5S)-5-{ [(2S)-2-シアノピ

ロリジン-1-イル] カルボニル} ピロリジン-3-イル) アセタート・4-
-メチルベンゼンスルホン酸塩



実施例 15 で製造した化合物を用いて、参考例 3 で示される方法と同様に
5 操作した。得られた化合物 (200 mg) のエタノール (2 ml) 溶液に p-
-トルエンスルホン酸 1 水和物 (119 mg) を加え、混合物を 4 時間還流
した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルで洗浄し、標題化合物 (18
4 mg) を得た。

TLC: Rf 0.50 (クロロホルム: メタノール = 5:1) ;

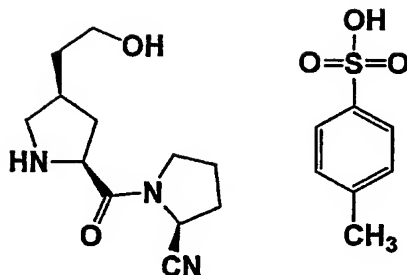
10 NMR (DMSO-D₆): δ 1.18 (t, J=7.14 Hz, 3H), 1.46 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 2.17
(m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.63 (m, 4H), 2.96 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 4.06
(q, J=7.14 Hz, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.83 (dd, J=7.78, 4.85 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.06 Hz,
2H), 7.46 (d, J=8.06 Hz, 2H), 8.72 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)。

15 実施例 22 (1) : エチル 4- [4- ((3R, 5S) -5- { [(2S)
-2-シアノピロリジン-1-イル] カルボニル} ピロリジン-3-イル)
フェノキシ] ブタノアート・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 22 で示される方法と同様に操作して、標題化合物を得た。

20 実施例 23 : (2S) -1- [(4R) -4- (2-ヒドロキシエチル) -
L-プロリル] ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスル

ホン酸塩



参考例 41 で製造した化合物を用いて、実施例 14 で示される方法と同様に操作して、標題化合物を得た。

5 TLC : R_f 0.20 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 1) ;

NMR (DMSO-D₆) : δ 1.39 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 3.41 (m, 3H), 3.57 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.82 (dd, J=7.69, 4.76 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.06 Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.06 Hz, 2H), 8.67 (s, 1H), 9.29 (s, 1H)。

10

実施例 23 (1) : (2S) - 1 - [(4S) - 4 - (3-ヒドロキシプロピル) - L-プロリル] ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

参考例 39 → 参考例 40 → 参考例 41 → 実施例 23 で示される方法と同様に操作して、標題化合物を得た。

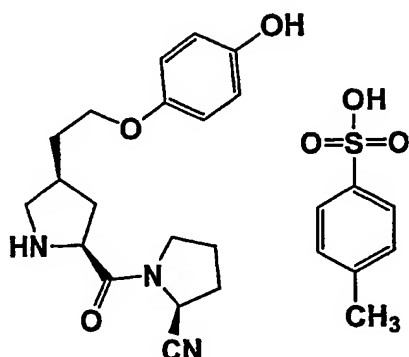
15

実施例 24 (1) ~ 実施例 24 (2)

参考例 41 で製造した化合物を用いて参考例 38 (b) (相当するアルコール体を用いた) → 参考例 5 → 実施例 14 に示される方法と同様に操作して、

20 以下の化合物を得た。

実施例 24 (1) : (2S) - 1 - { (4R) - 4 - [2 - (4-ヒドロキシフェノキシ) エチル] - L-プロリル } ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

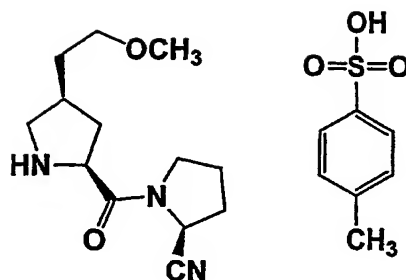


- 5 TLC : R_f 0.45 (クロロホルム : メタノール : 水 = 3 : 1 : 0.1) ;
 NMR (DMSO-D₆) : δ 1.48 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.16 (m, 3H),
 2.28 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.57 (m, 3H), 3.88 (m, 2H),
 4.46 (m, 1H), 4.83 (dd, J=7.96, 4.85 Hz, 1H), 6.66 (m, 2H), 6.73 (m, 2H), 7.10 (dd,
 J=8.06, 0.55 Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.06 Hz, 2H), 8.71 (s, 1H), 9.29 (s, 1H)。

10

実施例 24 (2) : 4 - [2 - ((3R, 5S) - 5 - { [(2S) - 2-シアノピロリジン-1-イル] カルボニル } ピロリジン-3-イル) エトキシ] 安息香酸・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

- 15 実施例 25 : (2S) - 1 - [(4R) - 4 - (2-メトキシエチル) - L-プロリル] ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩



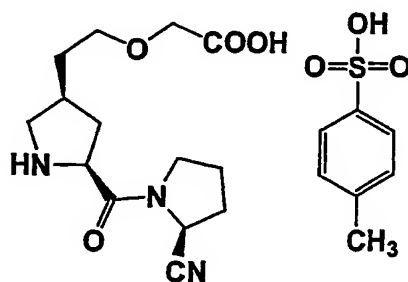
参考例 41 で製造した化合物 (150 mg) のアセトニトリル (2 ml) 溶液にヨウ化メチル (0.14 ml) および酸化銀 (I) (516 mg) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。

- 5 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/アセトン) で精製し、メチルエーテル体 (126 mg) を得た。本化合物を用いて実施例 14 で示される方法と同様に操作して、標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.35 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 1) ;

- NMR (DMSO- D_6) : δ 1.40 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.19 (m, 3H),
 10 2.28 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.33 (m, 3H), 3.54 (m, 2H),
 4.44 (m, 1H), 4.82 (dd, J = 7.69, 4.76 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.69 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 8.68 (s, 1H), 9.29 (s, 1H).

- 実施例 26 : [2-((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-シアノピロ
 15 リジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-3-イル)エトキシ]酢酸・
 4-メチルベンゼンスルホン酸塩

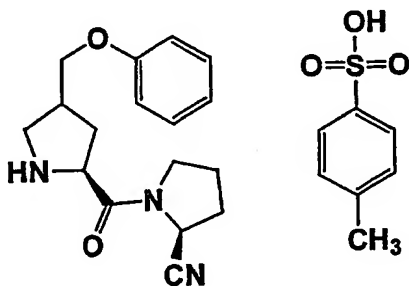


- 参考例 40 で製造した化合物 (460 mg) のジクロロメタン (3 ml) 溶液にプロモ酢酸 *t*-ブチル (0.57 ml)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム (44 mg) および 40% 水酸化カリウム水溶液 (1 ml) を加え、混合物を室温で 8 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、
- 5 有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製し、*t*-ブチルエステル (290 mg) を得た。本化合物を用いて実施例 14 で示される方法と同様に操作して、標題化合物を得た。

TLC: R_f 0.23 (クロロホルム:メタノール:酢酸=3:1:1)

- 10 NMR (DMSO-D₆): δ 1.42 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 2.10 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 2.69 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.50 (m, 5H), 3.99 (s, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.82 (dd, J=7.87, 4.58 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.24 Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.24 Hz, 2H), 8.67 (s, 1H), 9.29 (s, 1H)。

- 15 実施例 27: (2S)-1-[4-(フェノキシメチル)プロリル]ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩



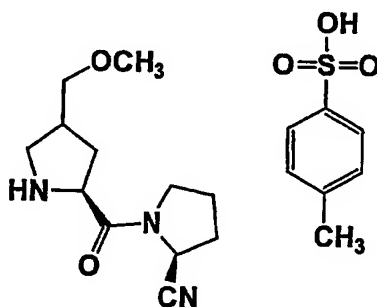
- 参考例 31 で製造した化合物を用いて、参考例 39→参考例 40→参考例 11→参考例 41→参考例 38 (b) (4-ヒドロキシブタン酸の代わりに
- 20 フェノールを用いた) →実施例 14 で示される方法と同様に操作して、標題化合物を得た。

TLC : R f 0.60, 0.53 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (DMSO-D₆) : δ 1.76 (m, 1H), 2.10 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 6.95 (m, 3H), 7.09 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.53 (d, J=8.24 Hz, 2H), 8.92 (s, 2H)。

5

実施例 28 : (2S) - 1 - [4 - (メトキシメチル) - L - プロリル] ピロリジン - 2 - カルボニトリル・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩



参考例 31 で製造した化合物を用いて参考例 39 → 参考例 40 → 参考例 1
10 1 → 参考例 41 → 実施例 25 で示される方法と同様に操作して、標題化合物を得た。

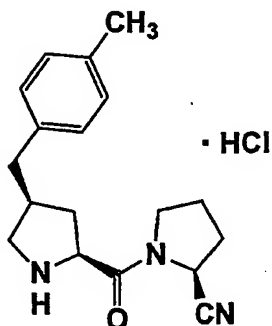
TLC : R f 0.30 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (DMSO-D₆) : δ 1.63 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.65 (m, 2H), 3.13 (dd, J=11.44, 7.41 Hz, 1H), 3.29 (m, 3H), 3.38 (m, 3H), 3.57 (m,
15 2H), 4.50 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 7.08 (d, J=7.69 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.06 Hz, 2H), 8.90 (s, 2H)。

実施例 29 (1) ~ 実施例 29 (19)

参考例 29 → 実施例 11 で示される方法と同様にして、以下の化合物を得
20 た。

実施例 29 (1) : (2S) - 1 - { [(2S, 4S) - 4 - (4 - メチル
ベンジル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニ
トリル・塩酸塩



5 TLC : R_f 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;
NMR (DMSO-D₆) : δ 1.49 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.25 (s, 3H),
2.55 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.51 (m, 3H), 4.43 (m, 1H),
4.82 (dd, J=7.83, 4.81 Hz, 1H), 7.10 (m, 4H), 8.71 (m, 1H), 10.43 (m, 1H)。

10 実施例 29 (2) : (2S) - 1 - { [(2S, 4S) - 4 - (4 - クロロ
ベンジル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニ
トリル・塩酸塩

15 実施例 29 (3) : (2S) - 1 - { [(2S, 4S) - 4 - ブター - 2 - イ
ン - 1 - イルピロリジン - 2 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボ
ニトリル・塩酸塩

20 実施例 29 (4) : (2S) - 1 - { [(2S, 4S) - 4 - プロパー - 2 -
イン - 1 - イルピロリジン - 2 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カル
ボニトリル・塩酸塩

実施例 29 (5) : (2S) - 1 - { [(2S, 4S) - 4 - ベンジルピロ
リジン - 2 - イル] カルボニル} ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩

5 実施例 29 (6) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - シクロヘキシ
ルピロリジン - 2 - イル] カルボニル} ピロリジン - 2 - カルボニトリル・
塩酸塩

10 実施例 29 (7) : (2S) - 1 - { [(2S, 4S) - 4 - (4 - シアソ
ベンジル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニル} ピロリジン - 2 - カルボニ
トリル・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩

15 実施例 29 (8) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (2 - アダマ
ンチル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニル} ピロリジン - 2 - カルボニト
リル・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 29 (9) : (2S) - 1 - { [4 - (2, 2 - ジメチルプロピル)
ピロリジン - 2 - イル] カルボニル} ピロリジン - 2 - カルボニトリル・4
- メチルベンゼンスルホン酸塩

20 実施例 29 (10) : (2S) - 1 - { [4 - (1, 3 - ベンゾジオキソ
ール - 5 - イルメチル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニル} ピロリジン - 2
- カルボニトリル・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩

25 実施例 29 (11) : (2S) - 1 - { [4 - (1, 3 - ベンゾジオキソ
ール - 4 - イルメチル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニル} ピロリジン - 2
- カルボニトリル・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩

- 実施例 29 (12) : N- {4-クロロ-2- [((3 S, 5 S) -5- { [(2 S) -2-シアノピロリジン-1-イル] カルボニル} ピロリジン-3-イル) メチル] フェニル} メタンスルホンアミド・4-メチルベンゼンスルホン酸塩
- 5
- 実施例 29 (13) : N- {2- [((3 S, 5 S) -5- { [(2 S) -2-シアノピロリジン-1-イル] カルボニル} ピロリジン-3-イル) メチル] フェニル} メタンスルホンアミド・4-メチルベンゼンスルホン酸塩
- 10
- 実施例 29 (14) : (2 S) -1- ({ (2 S, 4 S) -4- [(2 E) -3-フェニルプロパー-2-エン-1-イル] ピロリジン-2-イル} カルボニル) ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩
- 15
- 実施例 29 (15) : (2 S) -1- { [(2 S, 4 S) -4- (シクロヘキサ-1-エン-1-イルメチル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩
- 20
- 実施例 29 (16) : (2 S) -1- { [(2 S, 4 S) -4- (シクロペンタ-1-エン-1-イルメチル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩
- 25
- 実施例 29 (17) : (2 S) -1- { [(2 S, 4 S) -4- (ペンタフルオロベンジル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

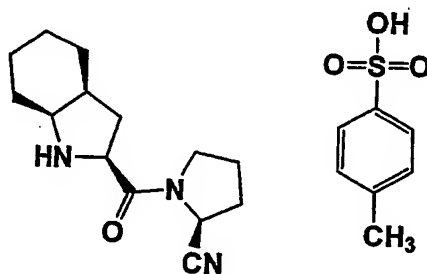
実施例 29 (18) : (2S) - 1 - { [(2S, 4S) - 4 - (メシチル
メチル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニル} ピロリジン - 2 - カルボニト
リル・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩

- 5 実施例 29 (19) : (2S) - 1 - { [(2S, 4S) - 4 - (2 - メチ
ルプロパー 2 - エン - 1 - イル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニル} ピロ
リジン - 2 - カルボニトリル・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 30 (1) ~ 実施例 30 (3)

- 10 参考例 1 → 実施例 14 で示される方法と同様に操作して、以下の化合物を
得た。

- 実施例 30 (1) : (2S) - 1 - [(2S, 3a S, 7a S) - オクタヒ
ドロ - 1 H - インドール - 2 - イルカルボニル] ピロリジン - 2 - カルボニ
15 トリル・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩



TLC : R_f 0.54 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- NMR (DMSO-D₆) : δ 1.44 (m, 7H), 1.85 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 2.23 (m, 3H),
2.28 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 3.56 (m, 3H), 4.47 (dd, J=7.69, 3.66 Hz, 1H), 4.81 (dd,
20 J=7.69, 4.76 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.06 Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.06 Hz, 2H), 8.09 (m, 1H),
9.59 (m, 1H)。

実施例 30 (2) : (2S) - 1 - (オクタヒドロシクロペンタ [b] ピロ
ール - 2 - イルカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル・4 - メチル
ベンゼンスルホン酸塩

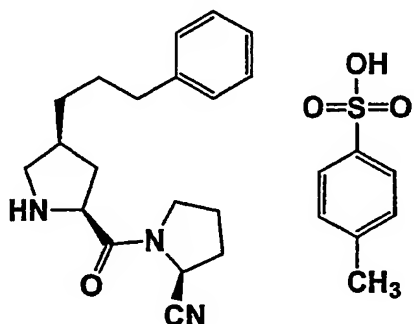
5

実施例 30 (3) : (2S) - 1 - { [(2S, 4S) - 4 - (1 - ヒドロ
キシ - 1 - メチルエチル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニル } ピロリジン
- 2 - カルボニトリル・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩

10 実施例 31 (1) ~ 実施例 31 (2)

参考例 29 → 実施例 11 (1) で示される方法と同様に操作して、以下の
化合物を得た。

実施例 31 (1) : (2S) - 1 - { [(2S, 4S) - 4 - (3 - フェニ
15 ルプロピル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボ
ニトリル・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩



TLC : R_f 0.58 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

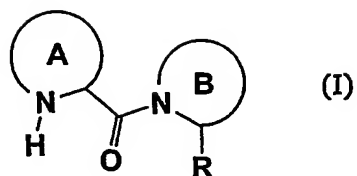
NMR (DMSO-D₆) : δ 1.40 (m, 3H), 1.57 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 2.18 (m, 3H),
20 2.28 (s, 3H), 2.56 (t, J=7.51 Hz, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.56
(t, J=6.68 Hz, 2H), 4.42 (dd, J=9.79, 7.78 Hz, 1H), 4.82 (dd, J=7.87, 4.76 Hz, 1H),

7.10 (d, J=8.24 Hz, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.24 Hz, 2H), 8.95 (s, 2H)。

実施例 31 (2) : (2S) - 1 - { [(2S, 4S) - 4 - イソブチルピ
5 ロリジン - 2 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・4 -
メチルベンゼンスルホン酸塩

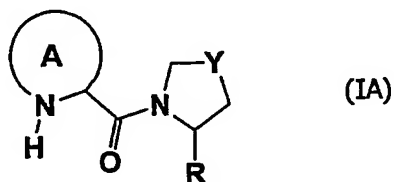
請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I)



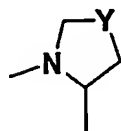
- 5 (式中、環Aは置換基を有してもよい含窒素複素環を表わし、環Bは置換基を有してもよい5員複素環を表わし、Rは水素原子またはシアノ基を表わす。)で示される化合物またはその塩。

2. 一般式 (IA)



10

(式中、Yは $-CH_2-$ 、酸素原子、窒素原子または酸化されてもよい硫黄原子を表わし、

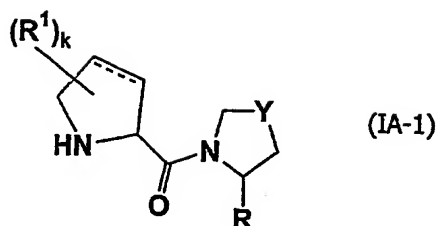


で示される環は置換基を有してもよく、その他の記号は請求の範

囲第1項と同じ意味を表わす。)で示される請求の範囲第1項記載の化合物

- 15 またはその塩。

3. 一般式 (IA-1)



(式中、 k 個の R^1 はそれぞれ独立して、

- (1) 1～5 個の R^2 によって置換されてもよい C 1～8 炭素鎖、
- (2) 1～5 個の R^3 によって置換されてもよい炭素環、
- 5 (3) 1～5 個の R^3 によって置換されてもよい複素環 (この複素環の炭素原子が環 A と結合する。) を表わすか、または
- (4) 環 A の隣接する炭素原子、もしくは同一の炭素原子と一緒に二つの R^1 が炭素環または複素環を形成し (この環はさらに 1～5 個の R^3 によって置換されてもよい。)、
- 10 R^2 は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、オキソ、 OR^{10} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 SR^{10} 、 SO_2R^{13} 、 $COOR^{10}$ 、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 COR^{13} 、 $=N-OR^{10}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $OCOR^{13}$ 、 OSO_2R^{13} 、 $NR^{14}CONR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{14}COOR^{10}$ 、 $OCOOR^{10}$ 、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 SO_2OR^{10} 、 OSO_2OR^{10} 、 SOR^{13} 、1～5 個の R^3 によって置換されてもよい炭素環または 1
- 15 ～5 個の R^3 によって置換されてもよい複素環を表わし、
- R^3 は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、オキソ、 OR^{10} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 SR^{10} 、 SO_2R^{13} 、 $COOR^{10}$ 、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 COR^{13} 、 $=N-OR^{10}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $OCOR^{13}$ 、 OSO_2R^{13} 、 $NR^{14}CONR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{14}COOR^{10}$ 、 $OCOOR^{10}$ 、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 SO_2OR^{10} 、 OSO_2OR^{10} 、 SOR^{13} 、置換基を有してもよい炭素環または置換基を有してもよい複素環から選択される 1～5 個の基によって置換されてもよい C 1～8 炭素鎖、
- 20 ハロゲン、ニトロ、シアノ、オキソ、 OR^{10} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 SR^{10} 、 SO_2

R^{13} 、 $COOR^{10}$ 、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 COR^{13} 、 $=N-OR^{10}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $OCOR^{13}$ 、 OSO_2R^{13} 、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $CONR^{11}COR^{13}$ 、 $CONR^{11}SO_2R^{13}$ 、 $NR^{14}CONR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{14}COOR^{10}$ 、 O
 5 置換基を有してもよい炭素環または置換基を有してもよい複素環を表わし、
 R^{10} は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有してもよいC 1～8炭素鎖、
- (3) 置換基を有してもよい炭素環、または
- 10 (4) 置換基を有してもよい複素環を表わし、
 R^{11} 、 R^{12} および R^{14} はそれぞれ独立して、

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有してもよいC 1～8炭素鎖、
- (3) 置換基を有してもよい炭素環、
- 15 (4) 置換基を有してもよい複素環、
- (5) COR^{13} 、または
- (6) SO_2R^{13} を表わし、

R^{13} は

- (1) 置換基を有してもよいC 1～8炭素鎖、
- 20 (2) 置換基を有してもよい炭素環、または
- (3) 置換基を有してもよい複素環を表わし、

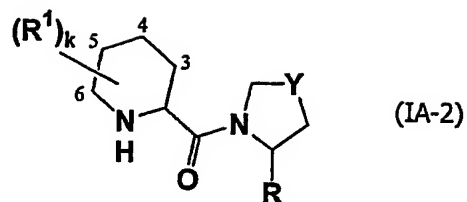
k は0または1～5の整数を表わし、

--- は単結合または二重結合を表わす。

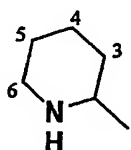
ただし、 --- が単結合のとき、 k は1～5の整数である。その他の記号は

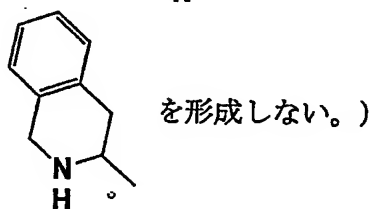
- 25 請求の範囲第1項および第2項記載と同じ意味を表わす。)で示される請求
 の範囲第1項記載の化合物またはその塩。

4. 一般式 (IA-2)



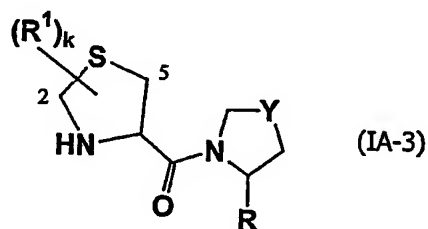
(式中、すべての記号は請求の範囲第1項および第2項と同じ意味を表わす。

- 5 ただし、 で示される環は2つのR¹と一緒に



で示される請求の範囲第1項記載の化合物またはその塩。

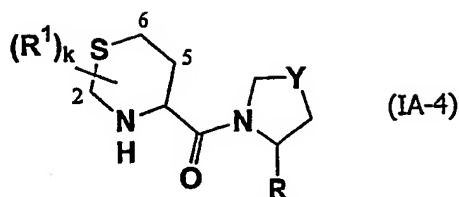
5. 一般式 (IA-3)



10

(式中、すべての記号は請求の範囲第2項と同じ意味を表わす。) で示される基である請求の範囲第1項記載の化合物またはその塩。

6. 一般式 (IA-4)



(式中、すべての記号は請求の範囲第2項と同じ意味を表わす。)で示される基である請求の範囲第1項記載の化合物またはその塩。

5 7. 請求の範囲第1項乃至第5項のいずれかに記載の一般式(I)で示される化合物またはその塩を有効成分とするジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤。

8. ジペプチジルペプチダーゼIV介在性疾患の予防および/または治療剤
10 である請求の範囲第7項記載の剤。

9. ジペプチジルペプチダーゼIV介在性疾患が、糖尿病、肥満、自己免疫疾患、癌転移、HIV感染、皮膚病または前立腺肥大である請求の範囲第8項記載の剤。

15

10. 一般式(I)で示される化合物またはその塩と請求の範囲第1項記載のPPARアゴニスト、スルホニル尿素系血糖低下剤、インスリン感受性増強剤、 α -グルコシダーゼ阻害薬および速効型インスリン分泌促進剤から選択される1種または2種以上の剤とを組み合わせるジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤。

20

11. 哺乳動物に有効量の一般式(I)で示される化合物またはその塩を投与することからなるジペプチジルペプチダーゼIVの阻害方法。

- 1 2. ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害剤を製造するための一般式 (I) で示される化合物またはその塩の使用。
- 5 1 3. 請求の範囲第 1 項記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。
- 1 4. 請求の範囲第 1 項記載の化合物のプロドラッグ。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/10401

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. ⁷ C07D207/16, A61K31/4025, 31/403, 31/404, 31/4245, 31/427, 31/428, 31/429, 31/437, 31/438, 31/4439, 31/454, 31/5377, 31/541, 45/00, A61P3/04, 3/10, 13/08, 17/00, 35/04, 37/00, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. ⁷ C07D207/16, A61K31/4025, 31/403, 31/404, 31/4245, 31/427, 31/428, 31/429, 31/437, 31/438, 31/4439, 31/454, 31/5377, 31/541, 45/00, C07D277/56, 401/06, 401/14, 403/06, 405/14, Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/14271 A (Welfide Corp.), 21 February, 2002 (21.02.02), Full text & EP 1308439 A	1-10, 12-14
X	JP 9-509921 A (Ferring B.V.), 07 October, 1997 (07.10.97), Full text & EP 731789 A	1-10, 12-14
X	WO 02/53170 A (Institut Fuer Medizintechnologie Magdeburg G.m.b.H.), 11 July, 2002 (11.07.02), Full text & DE 1010052 A	1-10, 12-14
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 09 September, 2003 (09.09.03)		Date of mailing of the international search report 24 September, 2003. (24.09.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10401

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/53169 A (Keyneurotek A.-G. I.G.), 11 July, 2002 (11.07.02), Full text & DE 1010053 A	1-10, 12-14
X	JP 2002-516318 A (Probiobdrug Gesellschaft fur Arzneimittelforschung), 04 June, 2002 (04.06.02), Full text & EP 1082314 A	1-10, 12-14
X	Ashworth, Doreen M.; Atrash, Butrus; Baker, Graham R.; Baxter, Andrew J.; Jenkins, Paul D.; Jones, D. Michael; Szelke, Michael, 2-Cyanopyrrolidides as potent, stable inhibitors of dipeptidyl peptidase IV, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (1996), 6(10), 1163-1166	1-10, 12-14
X	Kanai, Karoly; Erdo, Sandor; Susan, Edit; Feher, Miklos; Sipos, Judit; Podanyi, Benjamin; Szappanos, Andrea; Hermecz, Istvan, Prolyl endopeptidase inhibitors. 2. N-acyl derivatives of L-thioprolidine-pyrrolidine, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (1997), 7(13), 1701- 1704	1, 2, 5
X	YOSHIMOTO, Tadashi; YAMAMOTO, Naoko; OGAWA, Hiroshi; FURUKAWA, Sunao; TSURU, Daisuke, Specific inhibition of dipeptidyl aminopeptidase IV by a new synthetic inhibitor, L-thiopropylthiazolidine, Agricultural and Biological Chemistry (1991), 55(4), 1135-6	1-10, 12-14
X	JP 2-262557 A (Zeria Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 October, 1990 (25.10.90), Full text & EP 1082314 A	1, 2, 5, 13
X	JP 2-179 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 05 January, 1990 (05.01.90), Full text & EP 279681 A	1, 2, 5, 13
X	Scopes, David I.C.; Hayes, Norman F.; Bays, David E.; Belton, David; Brain, John; Brown, Dearg S.; Judd, Duncan B.; McElroy, Andrew B.; Meerholz, Clive A.; et al., New.kappa.-receptor agonists based upon a 2-[(alkylamino)methyl]piperidine nucleus, Journal of Medicinal Chemistry (1992), 35(3), 490-501	1, 2, 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10401

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2-129168 A (Dr. Lo. Zambelletti S.p.A.), 17 May, 1990 (17.05.90), Full text & EP 361791 A	1, 2, 4
X	WO 90/07502 A (Zambelletti, Dr. L., S.p.A.), 12 July, 1990 (12.07.90), Full text (Family: none)	1, 2, 4
X	Vecchiotti, Vittorio; Giordani, Antonio; Giardina, Giuseppe; Colle, Roberto; Clarke, Geoffrey D., (2S)-1-(Arylacetyl)-2-(aminomethyl)piperidine derivatives: novel, highly selective .kappa. opioid analgesics, Journal of Medicinal Chemistry (1991), 34(1), 397-403	1, 2, 4
X	JP 1-308250 A (Glaxo Group Ltd.), 12 December, 1989 (12.12.89), Full text & EP 330461 A	1, 2, 4
X	JP 63-146860 A (Dr. Lo. Zambelletti S.p.A.), 18 June, 1988 (18.06.88), Full text & EP 260041 A	1, 2, 4
P, X	WO 03/57666 A (Guilford Pharmaceuticals), 17 July, 2003 (17.07.03), Full text (Family: none)	1-3, 7-9, 12-14
P, X	WO 03/57144 A (Guilford Pharmaceuticals), 17 July, 2003 (17.07.03), Full text (Family: none)	1-3, 7-9, 12-14
P, X	WO 03/24942 A (Mitsubishi Pharma Corp.), 27 March, 2003 (27.03.03), Full text (Family: none)	1-3, 7-9, 12-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10401

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The invention as set forth in claim 11 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10401

<Subject of search>

The compounds according to the inventions as set forth in claims 1 to 3 involve various compounds over an extremely wide scope and it is difficult to completely examine all of these compounds. On the other hand, only parts of the claimed compounds according to the inventions as set forth in claims 1 to 3 are supported by the description in the meaning as described in PCT Article 6 and disclosed therein in the meaning as described in PCT Article 5.

Therefore, claims 1 to 3 and claims 7 to 10 and 12 to 14 depending thereon and the description do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried.

Such being the case, prior art documents were examined in this international search report, in so far as possible and reasonable, on the compounds specifically cited in the description concerning the inventions according to claims 1 to 3, 7 to 10 and 12 to 14.

Even though the statement in the description is taken into consideration, it is unclear to what extent of structures are involved in the term "prodrug" as set forth in claims, which makes the scopes of the compounds and drugs according to the inventions of the present case unclear.

Therefore, claim 14 and the description do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried.

Such being the case, prior art documents were examined in this international search report on the compounds specifically cited in the description.

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 37/04, 43/00, C07D277/56, 401/06, 401/14, 403/06, 405/14,
413/14, 417/06, 417/14, 471/04, 513/04

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 413/14, 417/06, 417/14, 471/04, 513/04

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO3/10401

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ C07D207/16, A61K31/4025, 31/403, 31/404, 31/4245, 31/427, 31/428, 31/429, 31/437, 31/438, 31/4439, 31/454, 31/5377, 31/541, 45/00, A61P3/04, 3/10, 13/08, 17/00, 35/04, 37/00, 37/04, 43/00, C07D277/56, 401/06, 401/14, 403/06, 405/14, 413/14, 417/06, 417/14, 471/04, 513/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ C07D207/16, A61K31/4025, 31/403, 31/404, 31/4245, 31/427, 31/428, 31/429, 31/437, 31/438, 31/4439, 31/454, 31/5377, 31/541, 45/00, C07D277/56, 401/06, 401/14, 403/06, 405/14, 413/14, 417/06, 417/14, 471/04, 513/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 02/14271 A (ウェルファイド株式会社) 2002. 02. 21, 文献全体 & EP 1308439 A	1-10, 12-14
X	J P 9-509921 A (フェーリング ベスローテン フェンノートシャップ) 1997. 10. 07, 文献全体 & EP 731789 A	1-10, 12-14
X	WO 02/53170 A (Institut Fuer Medizintechnologie Magdeburg G.m.b.H.) 2002. 07. 11, 文献全体 & DE 1010052 A	1-10, 12-14

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09. 09. 03

国際調査報告の発送日

24.09.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4 P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 02/53169 A (Keyneurotek A.-G. I.G.) 200 2. 07. 11, 文献全体 & DE 1010053 A	1-10, 12-14
X	JP 2002-516318 A (プロバイオドラッグ ゲゼル シャフト フュア アルツナイミッテルフォルシュング) 200 2. 06. 04, 文献全体 & EP 1082314 A	1-10, 12-14
X	Ashworth, Doreen M.; Atrash, Butrus; Baker, Graham R.; Baxte r, Andrew J.; Jenkins, Paul D.; Jones, D. Michael; Szelke, Mi chael, 2-Cyanopyrrolidides as potent, stable inhibitors of d ipeptidyl peptidase IV, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (1996), 6(10), 1163-1166	1-10, 12-14
X	Kanai, Karoly; Erdo, Sandor; Susan, Edit; Feher, Miklos; Sip os, Judit; Podanyi, Benjamin; Szappanos, Andrea; Hermecz, Ist van, Prolyl endopeptidase inhibitors. 2. N-acyl derivatives of L-thioprolin-pyrrolidine, Bioorganic & Medicinal Chemi stry Letters (1997), 7(13), 1701-1704	1, 2, 5
X	Yoshimoto, Tadashi; Yamamoto, Naoko; Ogawa, Hiroshi; Furukaw a, Sunao; Tsuru, Daisuke, Specific inhibition of dipeptidyl aminopeptidase IV by a new synthetic inhibitor, L-thioprolin thiazolidine, Agricultural and Biological Chemistry (199 1), 55(4), 1135-6	1-10, 12-14
X	JP 2-262557 A (ゼリア新薬工業株式会社) 199 0. 10. 25, 文献全体 & EP 1082314 A	1, 2, 5, 13
X	JP 2-179 A (山之内製薬株式会社) 1990. 01. 0 5, 文献全体 & EP 279681 A	1, 2, 5, 13
X	Scopes, David I. C.; Hayes, Norman F.; Bays, David E.; Belto n, David; Brain, John; Brown, Dearg S.; Judd, Duncan B.; McE lroy, Andrew B.; Meerholz, Clive A.; et al., New .kappa. -receptor agonists based upon a 2-[(alkylamino)methyl]piperi dine nucleus, Journal of Medicinal Chemistry (1992), 35 (3), 490-501	1, 2, 4
X	JP 2-129168 A (ドツトレー・ロ・ザンベレッツチ・エ ツセ・ピ・ア) 1990. 05. 17, 文献全体 & EP 36 1791 A	1, 2, 4
X	WO 90/07502 A (Zambeletti, Dr. L., S.p.A.) 19 90. 07. 12, 文献全体 (ファミリーなし)	1, 2, 4

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Vecchietti, Vittorio; Giordani, Antonio; Giardina, Giuseppe; Colle, Roberto; Clarke, Geoffrey D., (2S)-1-(Arylacetyl)-2-(aminomethyl)piperidine derivatives: novel, highly selective .kappa. opioid analgesics, Journal of Medicinal Chemistry (1991), 34(1), 397-403	1, 2, 4
X	JP 1-308250 A (グラクソ・グループ・リミテッド) 1989. 12. 12, 文献全体 & EP 330461 A	1, 2, 4
X	JP 6-3-146860 A (ドツトレー・ロ・ザンベレッツチ・エツセ・ピ・ア) 1988. 06. 18, 文献全体 & EP 2 60041 A	1, 2, 4
PX	WO 03/57666 A (Guilford Pharmaceuticals) 2003. 07. 17, 文献全体 (ファミリーなし)	1-3, 7-9, 12-14
PX	WO 03/57144 A (Guilford Pharmaceuticals) 2003. 07. 17, 文献全体 (ファミリーなし)	1-3, 7-9, 12-14
PX	WO 03/24942 A (三菱ウェルファーマ株式会社) 2003. 03. 27, 文献全体 (ファミリーなし)	1-3, 7-9, 12-14

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 11 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

請求の範囲11の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

<調査の対象について>

請求の範囲1-3の発明の化合物は、極めて広範囲かつ多彩な化合物を包含し、そのすべてについて、完全な調査を行うことは困難である。一方、特許協力条約第6条の意味において明細書に裏付けられ、また、特許協力条約第5条の意味において明細書に開示されているものは、請求の範囲1-3の発明の化合物の中のごく僅かな部分に過ぎない。

したがって、請求の範囲1-3及びこれらを引用する請求の範囲7-10、12-14並びに明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、この国際調査報告では、請求の範囲1-3、7-10、12-14の発明については、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて、合理的な負担の範囲内で、先行技術文献調査を行った。

請求の範囲に記載された「プロドラッグ」なる文言は、明細書の記載を検討しても、いかなる構造のものまでを包含するものなのか明確であるとはいえないから、本願発明化合物及び医薬の範囲を不明確にするものである。

したがって、請求の範囲14及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、この国際調査報告では、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて先行技術文献調査を行った。

**(12) International Classification Published Based on Patent Cooperation Treaty
(19) World Intellectual Property Organization (WIPO)**

International Bureau

(43) International Publication Date

February 26, 2004 (26.02.2004)

PCT

(10) International Publication Number

WO 2004/016587 A1

(51) International Patent Classification (IPC) C07D 207/16 A61K 31/4025, 31/403, 31/404, 31/4245, 31/427, 31/428, 31/429, 31/437, 31/438, 31/4439, 31/454, 31/5377, 31/541, 45/00, A61P3/ 04, 3/10, 13/08, 17/00, 35/04/ 37/00, 37/04, 43/00, C07D 277/56, 401/06, 401/14, 403/06, 405/14, 413/14, 417/06, 417/14, 471/04, 513/04

(21) International Filing Number PCT/JP2003/010401

(22) International Filing Date August 18, 2003 (18.08.2003)

(25) Language of International Filing Japanese

(26) Language of International Publication Japanese

(30) Right of Priority Data

Patent Application 2002-238673 August 19, 2002 (19.08.2002) JP

(71) Applicant (for all designated countries except for the United States): Ono Pharmaceutical Co. Ltd.) 2-1-5 Doshu-cho, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka-fu, Japan 541-8526 Osaka Jp

(72) Inventor and

(75) Inventor / Applicant (only for the United States): Hisao Nakai [JP/JP]: Ono Pharmaceutical Co., Ltd. 3-1-1 Sakurai Shimamoto-cho, Mishima-gun, Osaka-fu, Japan 618-8585 (Osaka JP). Takashi Kondo, Ono Pharmaceutical Co., Ltd., 3-1-1 Sakurai Shimamoto-cho, Mishima-gun, Osaka-ku, Japan 618-8585 (Osaka JP). Susumu Yamamoto, Ono Pharmaceutical Co., Ltd., 3-1-1 Sakurai Shimamoto-cho, Mishima-gun, Osaka-ku, Japan 618-8585 (Osaka JP).

(74) Patent Agent: Kunihiya Ohie, Ohie Patent Office, Horiguchi Dai-ni Biru, 7 Fl, 2-2-6 Ningyo-cho, Nihonbashi, Chuo-ku, Tokyo, Japan 103-0013 (Tokyo JP)

(81) Designated Countries (domestic): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

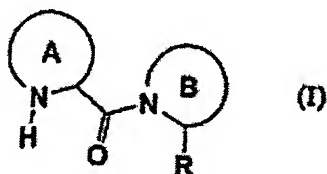
(84) **Designated Countries (broad):** ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM), Eurasia Patents (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), **European Patents** (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patents (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Attached Publication Documents:

International Search Report

Please refer to [Guidance Notes for Codes and Abbreviations] which is included at the end of each of the *PCT* Gazettes which are published periodically for two-character code and other abbreviations.

(54) Title: Nitrogen Containing Compounds



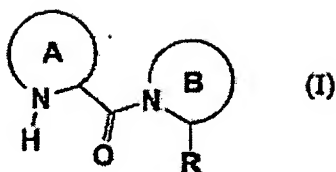
(57) **Abstract:** A compound represented by the following general formula (I) and its salt: (I) wherein the ring A represents a nitrogen-containing heterocycle; the ring B represents an optionally substituted 5-membered heterocycle; R represents hydrogen or cyano; and other symbols are each as defined in the description. Because it has a DPP-IV inhibitory activity, the compounds represented by the general formula (I) are useful as preventives and / or remedies for type 2 diabetes, obesity, autoimmune diseases, cancer metastasis, HIV-infection, skin diseases, prostate hyperplasia and the like.

Specification

Nitrogen-Containing Compounds

Technical Field

The present invention relates to nitrogen-containing compounds. More specifically, it relates to the compound which is represented by the following general formula:



(where all of the symbols will have the same meaning throughout the document) and its salt, a method for producing same and a medication which has these as its active ingredient.

Technical Background

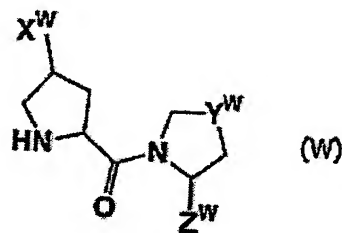
Dipeptyl peptidase IV (DPP-IV) is a serine protease which produces dipeptide (Xaa-Pro or Xaa-Ala) from a peptide chain which has proline or alanine on the second from the N terminal. DPP-IV is widely known to be dispersed in the tissues of mammals, particularly in the kidneys, the liver, the epithelium of the intestines, the placenta and the blood. It contributes to metabolism of a variety of bioactive peptides. Of these, it has a strong insulin secretion capability and attention is being focused on DPP-IV as an enzyme which deactivates *in vivo* substance glucagon-like peptides (GLP-1) which are responsible for carrying out blood sugar adjustment after eating.

The physiological action of GLP-1 includes not only the insulin secretion acceleration action from the pancreas but is known for its stomach excretion time prolonging action and its food intake inhibition action. Actually, tests are being carried out on treatment of non-insulin dependent diabetes (type 2 diabetes) by continued administration of GLP-1 subcutaneously. However, GLP-1 is metabolized in several minutes *in vivo*. Of these, metabolism by DPP-IV is especially important. DPP-IV rapidly breaks the GLP-1 and produces inactivated GLP-1. This inactivated GLP-1 acts antagonistically relative to the GLP-1 receptors so that the physiological action of the GLP-1 may further weaken. As a result, a method which inhibits decomposition of GLP-1 by DPP-IV inhibition is thought to be best as an approach for reinforcing the action of the GLP-1. This means that the GLP-1 action can be heightened, the insulin secretion accelerated and the metabolizing of sugar improved by inhibiting the DPP-IV. As such, it can be expected to be useful in treatment of type 2 diabetes. It can also be expected to be used as an anti-obesity agent due to its food intake inhibition action.

DPP-IV is known for its metabolizing of neuropeptideY, its activation of T cells which are immunological cells, attachment of cancerous cells to the endothelium and contributes to the invasion of the HIV virus to the lymphocytes. As a result, the DPP-IV inhibition is thought to be useful in treatment of autoimmune diseases, cancer metastasis, HIV infection and the like.

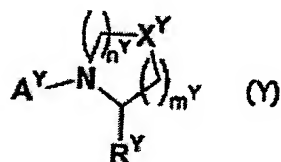
Since a high degree of DPP-IV manifests in the dermatofibroblasts of patients with dry or chronic articular rheumatism and patients with lichen planus and high DPP-IV activity is found in patients with prostatic hypertrophy, the inhibition of DPP-IV can be expected to be also effective in treating skin diseases and benign prostatic hypertrophy.

Meanwhile, the compound which is represented by the general formula (W)



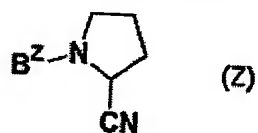
(where the definition of all of the symbols is indicated in the Specification) is mentioned in WO02/14271 as having a DPP-IV inhibition activity.

The compound which is represented by the general formula (Y)



(where the definition of all of the symbols is indicated in the Specification) is mentioned in the Specification of WO95/15309 as having a DPP-IV inhibition activity.

The compound which is represented by the general formula (Z)



(where the definition of all of the symbols is indicated in the Specification) is mentioned in the Specification of WO01/55105 as having a DPP-IV inhibition action.

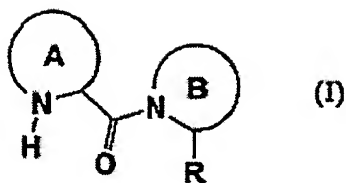
Disclosure of the Invention

After a great deal of hard work and research on finding a compound which DPP-IV inhibition activity, the inventors found that the compound indicated in the general formula (I) was able to attain the objective.

The compound represented by the general formula (I) in the present invention is a compound which is totally unknown as a DPP-IV inhibitor.

The present invention is a compound or a salt thereof which is represented by

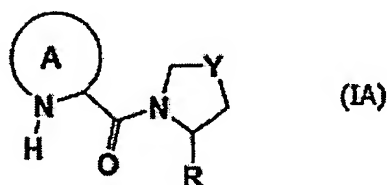
[1] general formula (I)



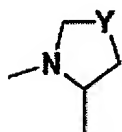
(where ring A represents a nitrogen-containing heterocyclic ring which may have a substitution group; ring B represents a 5 member heterocyclic ring which may have a substitution group; R represents a hydrogen atom or a cyano group);

a compound or a salt thereof as indicated in the previous item [I] which is represented by

[2] general formula (IA)



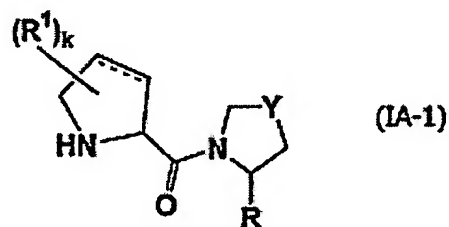
(where Y is $-\text{CH}_2-$, an oxygen atom, a nitrogen atom or a sulfur atom which may be oxidized; the ring which is represented by



may have a substitution group; the other symbols indicate the same as in the previous item [1]);

the compound or a salt thereof as indicated in the previous item [I] which is represented by

[3] general formula (IA-1)



(where k number of R^1 are independent of one another,

(1) it may represent carbon chains $\text{C} 1 \sim 8$ which may be substituted by 1 ~ 5 units of R^2 ,

(2) it may represent a carbon ring which may be substituted by 1 ~ 5 units of R^3 ,

(3) it may represent a heterocycle which may be substituted by 1 ~ 5 units of R^3 (the carbon atoms in this heterocycle bond with ring A); or

(4) the ring A combines with contiguous carbon atoms or with the same carbon atoms and two R^1 form a carbon ring or a heterocycle (this ring may be further substituted by 1 ~ 5 units of R^3). R^2 represents halogen, nitro, cyano, oxo, OR^{10} , NR^{11} , R^{12} , SR^{10} , SO_2R^{13} , $COOR^{10}$, $CONR^{11}R^{12}$, COR^{13} , $=N-OR^{10}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $OCOR^{13}$, OSO_2R^{13} , $NR^{14}CONR^{11}R^{12}$, $NR^{14}COOR^{10}$, $OCOOR^{10}$, $OCONR^{11}R^{12}$, SO_2OR^{10} , OSO_2OR^{10} , SOR^{13} , a carbon ring which is substituted by 1 ~ 5 units of R^3 or a heterocycle which is substituted by 1 ~ 5 units of R^3 . R^3 may be halogen, nitro, cyano, oxo, OR^{10} , $NR^{11}R^{12}$, SR^{10} , SO_2R^{13} , $COOR^{10}$, $CONR^{11}R^{12}$, COR^{13} , $=N-OR^{10}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $OCOR^{13}$, OSO_2R^{13} , $NR^{14}CONR^{11}R^{12}$, $NR^{14}COOR^{10}$, $OCOOR^{10}$, $OCONR^{11}R^{12}$, SO_2OR^{10} , OSO_2OR^{10} , SOR^{13} , a carbon chain which may have a substitution group or C1 ~ 8 carbon chains which may be substituted by 1 ~ 5 groups selected from heterocycles which may have a substitution group, halogen, nitro, cyano, oxo, OR^{10} , $NR^{11}R^{12}$, SR^{10} , SO_2R^{13} , $COOR^{10}$, $CONR^{11}R^{12}$, COR^{13} , $=N-OR^{10}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $OCOR^{13}$, OSO_2R^{13} , $CONR^{11}R^{12}$, $CONR^{11}COR^{13}$, $CONR^{11}SO_2R^{13}$, $NR^{14}CONR^{11}R^{12}$, $NR^{14}COOR^{10}$, $OCOOR^{10}$, $OCONR^{11}R^{12}$, SO_2OR^{10} , OSO_2OR^{10} , SOR^{13} , a carbon chain may have a substitution group or a heterocycle which may have a substitution group;

R^{10} represents

- (1) a hydrogen atom.,
 - (2) C1 ~ 8 carbon chains which may have a substitution group,
 - (3) a carbon ring which may have a substitution group, or
 - (4) a heterocycle which may have a substitution group,
- R^{11} , R^{12} and R^{14} are independent of one another and represent

- (1) a hydrogen atom,
- (2) C1 ~ 8 carbon chains which may have a substitution group,
- (3) a carbon ring which may have a substitution group,
- (4) a heterocycle which may have a substitution group,
- (5) COR^{13} or
- (6) SO_2R^{13}

R^{13} represents

- (1) C1 ~ 8 carbon chains which may have a substitution group,
- (2) a carbon ring which may have a substitution group or
- (3) a heterocycle which may have a substitution group,

k is 0 or an integer from 1 to 5.



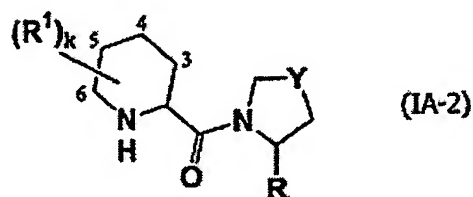
is a double bond.

However, when



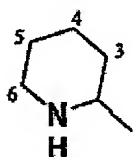
is a single bond, k is an integer from 1 to 5. Other symbols mean the same as they did in previous items [1] and [2]).

the compound or salt thereof which is mentioned in the previous item [1] which is represented by [4] general formula (IA-2)

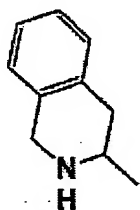


(where all of the symbols mean the same as they did in the previous items [1] and [2]).

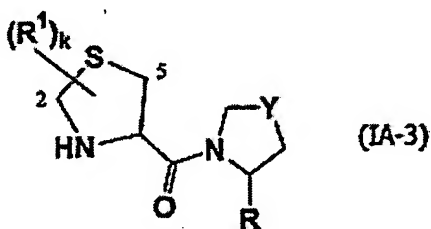
However, the ring which is represented by



combines with 2 R¹ and does not form



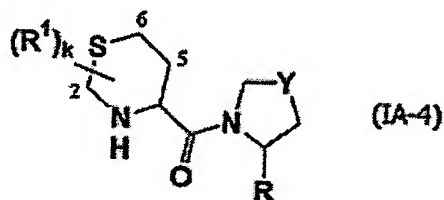
The compound or its salt which is mentioned in the previous item [1] which is a group which is represented by [5] general formula (IA-3)



(where all of the symbols mean the same as Claim 2).

The compound and its salt which is mentioned in which the previous item [1] which is a group which is represented by

[6] general formula (IA-4)



(where all of the symbols mean the same as they did in Claim 2).

[7] A dipeptyl peptidase IV inhibitor which has as its active ingredient the compound or its salt which is indicated in general formula (1) in any of the items [1] through [5] above.

[8] The agent indicated in the previous item [7] which is a preventive or therapeutic agent for dipeptidyl peptidase IV intervening diseases;

[9] The agent indicated in the previous item [8] wherein the dipeptidyl peptidase IV intervening disease is a diabetes, obesity, autoimmune disease, cancer metastasis, HIV infection, skin disease or prostatic hypertrophy.

[10] A dipeptidyl peptidase IV inhibitor which combines the compound and its salt which is indicated in the general formula (I), the PPART agonist mentioned in the previous item [I] and one or two or more types of agent selected from the following: a sulfonyl urea group blood sugar lowering agent, an insulin sensitive enhancer and an α -glucosidase inhibitor.

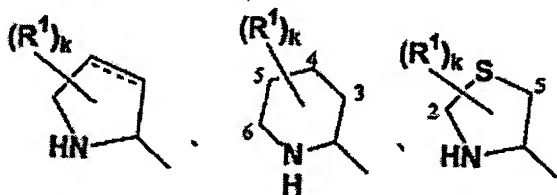
[11] A method of inhibiting dipeptidyl peptidase IV which is made by administering the compound or its salt indicated in the general formula (I) of the effective dose for mammals;

[12] Use of the compound or its salt which is indicated by general formula (I) to produce the dipeptidyl peptidase IV;

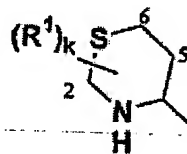
[13] A medical composition which contains the compound or its salt which is indicated in item [1] above.

[14] Relates to a prodrug of the compound which is indicated in item [I] above.

In the specification, the nitrogen-containing heterocycle which is indicated by ring A indicates either



or



In the Specification, by C1 ~ 8 carbon chains is meant C1 ~ 8 alkyls, C2 ~ 8 alkenyls, C2 ~ 8 alkynyls, C1 ~ 8 alkylidenes, C3 ~ 8 alkenylidenes, and C3 ~ 8 alkynylidenes.

By C1 ~ 8 alkyls is meant methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl and isomers thereof.

By C2 ~ 8 alkenyls is meant ethenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, octenyl and isomers thereof.

By C2 ~ 8 alkenyls is meant ethynyl, propenyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, heptynol, octynyl and isomers thereof.

By C1 ~ 8 alkylidenes is meant methylidene, ethylidene, propylidene, butylidene, pentylidene, hexylidene, heptylidene, octylidene and isomers thereof.

By C3 ~ 8 alkenylidenes is meant propenylidene, butenylidene, pentenylidene, hexenylidene, heptenylidene, octenylidene and isomers thereof.

By C3 ~ 8 alkenylidenes is meant propenylidene, butenylidene, pentenylidene, hexenylidene, heptenylidene, octenylidene and isomers thereof.

In the Specification, by "halogen" is meant fluorine, chlorine, bromine and iodine.

In the Specification, [C3 ~ 15 monocyclic, bicyclic or tricyclic carbon ring] is included in [carbon ring].

C3 ~ 15 monocyclic, bicyclic or tricyclic ring aryls, carbon rings which are partially or entirely saturated, spiro bond bicyclic carbon rings and bridged bicyclic carbon rings are included in [C3 ~ 15 monocyclic, bicyclic or tricyclic carbon rings]. Examples of these are as follows: cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane, cycloheptane, cyclooctane, cyclononane, cyclodecane, cycloundecane, cyclododecane, cyclotriptydecane, cyclotetradecane, cyclopentadecane, cyclopentene, cyclohexene, cycloheptene, cyclooctene, cyclopentadiene, cyclohexadiene, cyclopentene, cyclohexene, cycloheptene, cyclooctene, cyclopentadiene, cyclohexadiene, cycloheptadiene, cyclooctadiene, benzene, pentalene, perhydropentalene, azulene, perhydroazulene, indene, perhydroindene, indane, naphthalene, dihydronaphthalene, tetrahydronaphthalene, perhydronaphthalene, heptalene, perhydroheptalene, biphenylene, as-indasene, s-indasene, acenaphthylene, acenaphthene, fluorene, phenalene, phenanthrene, anthracene, spiro [4.4] nonane, spiro [4.5] decane, spiro [5.5] undecane, dicyclo [2.2.1] heptane, bicyclo [2.2.1] hepta-2-ene, bicyclo [3. 1.1] heptane, bicyclo [3.1.1] hepta-2-ene, bicyclo [2.2.2] octane, bicyclo [2.2.2] octa-2-ene, adamantane, noradamantane, norbornane and the like.

In the Specification, [monocyclic, bicyclic or tricyclic heterocycles containing 1 ~ 5 hetero atoms selected from 3 ~ 15-member oxygen atoms, nitrogen atoms and sulfur] are included in [heterocycles].

Monocyclic, bicyclic or tricyclic heterocyclic aryls which contain 1 ~ 5 hetero atoms which are selected from 3 ~ 15-member oxygen atoms, hydrogen atoms and sulfur atoms which may be partially or entirely saturated are included in [monocyclic, bicyclic or tricyclic heterocycles including 1 ~ 5-member oxygen atoms, nitrogen atoms and sulfur atoms which are selected from 3 ~ 15-member oxygen atoms, nitrogen atoms and sulfur atoms].

Examples of the monocyclic, bicyclic or tricyclic heterocyclic aryls which contain 1 ~ 5 hetero rings which are selected from 3 ~ 5 member oxygen atoms, nitrogen atoms and sulfur atoms are as follows: pyrrole, imidazole, triazole, tetrazole, pyrazole, pyridine, pyradine, pyrimidine, pyridazine, azepine, diazepine, furane, pyran, oxepine, thiophene, thiopyrane, thiepine, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, fulazane [phonetic], oxadiazole, oxadine, oxadiadine, oxazepine, oxadiazepine, thiadiazole, thiadine, thiadiadine, thiazepine, thiadiazepine, indole, isoindole, indolidine, benzodioxol, benzofurane, isobenzofurane, penzothiophene, isobenzothiophene, dithianaphthalene, indazole, quinoline, isoquinoline, quinolidine, purine, phthaladine, pteridine, naphthylidine, quinoxaline, quinazoline, cinnoline [phonetic], benzoxazole, benzothiazole, benzoimidazole, chromene, benzoxepine, benzoxazepine, benzoxadiazepine, benzothiepine, benzothiazepine, benzothiadiazepine, benzoazepine, benzodiazepine, benzofurazane [phonetic], benzothiadiaazole, benzotriazole, carbazole, β -carboline, acrylidine, phenadine, dibenzofurane, xanthene, dibenzothiophene, phenothiadine, phenoxadine, phenoxatine, thianthrene, phenantridine, phenanthroline, perimidine and the like.

Examples of the 3 ~ 15-member monocyclic, bicyclic or tricyclic heterocyclic aryls which contain 1 ~ 5 hetero atoms selected from oxygen atoms, nitrogen atoms and sulfur atoms which are partially or entirely saturated are as follows: azilidine, azetidine, pyrroline, pyrrolidine, imidazoline, imidazolidine, triazoline, triazolidine, tetrazoline, tetrazolidine, pyrazoline, pyrazolidine, dihydropyrimidine, tetrahydropyrimidine, piperidine, dihydropyridine, tetrahydropyridine, piperazine, dihydropyrimidine, tetrahydropyrimidine, perhydropyrimidine, dihydropyrimidine, tetrahydropyridazine, perhydroperidazine, dihydroazepine, tetrahydroazepine, perhydroazepine, dihydrodiazepine, tetrahydrodiazepine, perhydrodiazepine, oxylane, oxetane, dihydrofurane, tetrahydrofurane, dihydropyran, tetrahydropyran, dihydroxepine, tetrahydroxepine, perhydroxepine, thiilane [phonetic], thiethane, dihydrothiophene, tetrahydrothiophene, dihydrothiozepine, perhydrothiepine, dihydroxazole, tetrahydrothiepine, perhydrothiepine, dihydroxazole, tetrahydroxazole (oxazolidine), dihydroisoxazole, tetrahydroisoxazole (isoxazolidine), dihydrothiazole, tetrahydrothiazole (thiazolidine), dihydroisothiazole, tetrahydroisothiazole (isothiazolidine), dihydroisothiazole, tetrahydroisothiazole (isothiazolidine), dihydrofurazane [phonetic], tetrahydrofurazane [phonetic], dihydroxadiazole, tetrahydroxadiazole (oxadiazolidine), dihydroxadine, tetrahydroxadine, dihydroxadiazine, tetrahydroxadiadine, dihydroxazepine, tetrahydroxazepine, perhydroxazepine, dihydroxadiazepine, tetrahydroxadiazepine, perhydroxadiazepine, dihydrothiadiaazole, tetrahydrothiadiaazole (thiadiazolidine), dihydrothiadine, tetrahydrothiadine, dihydrothiadiadine, tetrahydrothiadiadine, dihydrothiazepine, tetrahydrothiazepine, perhydrothiadiazepine, morpholine, thiomorpholine, oxathiane, indoline, isoindoline, dihydrobenzofurane, perhydrobenzofurane, dihydroisobenzofurane, perhydroisobenzofurane, dihydrobenzothiophene, perhydrobenzothiophene, dihydroisobenzothiophene, perhydroisobenzothiophene, dihydroindazole, perhydroindazole, dihydroquinoline, tetrahydroquinoline, perhydroquinoline, dihydroisoquinoline, tetrahydroisoquinoline,

perhydroisoquinoline, dihydrophthaladine, tetrahydrophthaladine, perhydrophthaladine, dihydronaphthylidine, tetrahydronaphthylidine, perhydronaphthylidine, dihydroxynoxaline, tetrahydroxynoxaline, perhydroxynazoline, dihydroxynoline [phonetic], tetrahydroxynoline [phonetic], perhydroxynoline [phonetic], benzoxathiane, dihydrobenzoxadine, dihydrobenzothiazine, pyrazinomorpholine, dihydrobenzoxazole, perhydrobenzoxazole, dihydrobenzothiazole, perhydrobenzothiazole, dihydrobenzoimidazole, perhydrobenzoimidazole, dihydrobenzoazepine, tetrahydrobenzoazepine, dihydrobenzodiazepine, tetrahydrobenzodiazepine, benzodioxepine, dihydrobenzoxazepine, tetrahydrobenzoxazepine, dihydroacarbazole, tetrahydrocarbazole, perhydrocarbazole, dihydroacrylidine, tetrahydroacrylidine, perhydroacrylidine, dihydrobenzofurane, dihydrobenzothiaphene, tetrahydrobenzofurane, tetrahydrobenzothiophene, perhydrobenzofurane, perhydrodibenzothiophene, dioxolane, dioxane, dithiorane, dithiane, dioxaindane, benzodioxane, chromane, benzothiorane, benzodithiane and the like.

In the Specification, C3 ~ 10 monocyclic, bicyclic or tricyclic saturated or unsaturated carbon rings are indicated as rings which appear when two R¹ which bond with an adjacent carbon atom come together and form a ring (ring which condenses with ring A) are indicated. Examples of these are as follows: cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane, cycloheptane, cyclooctane, cyclononane, cyclodecane, cyclopentene, cyclohexene, cycloheptene, cyclooctene, cyclononene, cyclodecene, cyclopentadiene, cyclohexadiene, cycloheptadiene, cyclooctadiene, cyclononadiene, cyclodecadiene, benzene, naphthalene, indane and the like.

In the Specification, C3 ~ 15 monocyclic, bicyclic or tricyclic saturated or unsaturated carbon rings are expressed as rings which appear when two R¹ which bond with the same carbon atom come together and form a spiro carbon ring (ring C). Examples of these are as follows: cyclopropane, cyclobutane, cyclohexane, cycloheptane, cyclooctane, cyclononane, cyclodecane, cyclopentene, cyclohexene, cycloheptene, cyclooctene, cyclononene, cyclodecene, cyclopentadiene, cyclohexadiene, cycloheptadiene, cyclooctadiene, cyclononadiene, cyclodecadiene, dihydronaphthalene, tetrahydronaphthalene, indene, indane, fluorene and the like.

In the Specification, monocyclic or bicyclic heterocycles which contain 1 ~ 5 hetero atoms which are selected from 3 ~ 10-member oxygen atoms, nitrogen atoms and sulfur atoms which are saturated or partially unsaturated are indicated as rings which appear when two R¹ which bond with adjacent carbon atoms come together (ring which condenses with ring A). Examples of these are as follows: imidazole, thiazole, oxazole, pyrazole, imidazolidine, thiazolidine, oxazolidine, pyrrolidine, dihydropyrrole, piperidine, dihydropyridine, tetrahydropyridine, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, dihydropyran, hydrofuran, tetrahydrothiophene, dihydrothiophene, dihydrothiaine, tetrahydrothiaine, benzofuran, benzothiophene, indole, indoline, indazole, benzodioxazole, quinoline, isoquinoline, quinolidine, quinazoline, naphthylidine, phthaladine, quinoxaline, cinnoline [phonetic], 1,4-dioxaspiro [4.5] decane and the like.

In the Specification, monocyclic or bicyclic heterocycles which contain 1 ~ 5 hetero atoms which are selected from 3 ~ 10-member oxygen atoms, nitrogen atoms and sulfur atoms which are saturated or partly unsaturated are indicated as rings which are indicated when two R¹

which bond with the same carbon atom come together and form a spiro heterocycle (ring C). Examples of these are as follows: oxetane, azetidine, pyrrolidine, dihydropyrrole, piperidine, dihydropyridine, tetrahydropyridine, tetrahydrofurane, tetrahydropyran, dihydropyran, dihydrofurane, tetrahydrothiophene, dihydrothiophene, dihydrothiaine, tetrahydrothiaine, tetrahydroxynoline, perhydroxynoline, dihydroindole, perhydroindole and the like.

In the Specification, [C1 ~ 8 carbon chains] which appears in [C1 ~ 8 carbon chains which may have a substitute group] means the same as the aforementioned [C1 ~ 8 carbon chains].

In the Specification, [substitution group] which appears in [C1 ~ 8 carbon chains which may have a substitution group] may be 1 ~ 5 groups which are selected from the following: a hydroxyl group, C1 ~ 8 alkoxy, mono (C1 ~ 8 alkyls) amino, di (C1 ~ 8 alkyls) amino, C2 ~ 8 acyl, C1 ~ 8 alkoxy carbonyl, benzyl oxycarbonyl carboxy, halogen, (C1 ~ 8 alkyl) sulfonyl amino, C2 ~ 8 acyl amino, phenyl, C3 ~ 8 cycloalkyl and pyridyl.

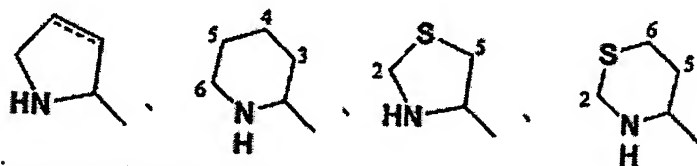
In the Specification, [carbon ring] and [heterocycle] which appear in [carbon ring or heterocycle which may have a substitution group] mean the same as the aforementioned [carbon ring] and [heterocycle].

In the Specification, [substitution group] which appears in [carbon ring or heterocycle which may have a substitution group] is 1 ~ 5 groups selected from the following: C1 ~ 8 carbon chains, a hydroxyl group, C1 ~ 8 alkoxy, mono (C1 ~ 8 alkyl) amino, di (C1 ~ 8 alkyl) amino, C2 ~ 8 acyl, C1 ~ 8 alkoxy carbonyl, benzyl oxycarbonyl, carboxy, halogen, (C1 ~ 8 alkyl) sulfonyl amino, C2 ~ 8 acyl amino, phenyl, C3 ~ 8 cycloalkyl and pyridyl.

In the Specification, [nitrogen-containing 5-member ring] which is represented by ring B may be pyrrolidine, oxazolidine or thiazolidine whose sulfur atoms may be oxidized.

In the Specification, [substitution group] which appears in [5-member heterocyclic which may have a substitution group] which is expressed by ring B means the same as [substitution group] which appears in the aforementioned [carbon ring or heterocycle which may have a substitution group].

In the present invention, the nitrogen-containing heterocycle which is indicated by ring A may be any of the following:



This means that any of the compounds indicated by general formula (IA-1), (IA-2), (IA-3) and (IA-4) of the compound which is represented by general formula (I) are suitable.

R^1 may be any group, however, the following are more suitable: C2 ~ 8 alkyls which may have a substitution group, C2 ~ 8 alkenyls which may have a substitution group, C1 ~ 8 alkynyls which may have a substitution group, C1 ~ 8 alkylidenes which may have a substitute group, a carbon ring which may have a substitution group and heterocycles which may have a substitution group.

R^1 should preferably be C1 ~ 8 alkyls which may have a substitution group, a carbon ring which may have a substitution group or a heterocycle which may have a substitution group. The carbon ring should be C3 ~ 8 cycloalkane, benzene or adamantane; and the heterocycle should be pyridine, furane, thiophene, thiazole, benzodioxol. When R^1 is a benzene, the substitution group for the benzene may be an alkyl which may be substituted, a hydroxyl group, C1 ~ 8 alkoxy, acyl, phenoxy, carboxy, $CONR^{11}R^{12}$, OSO_2R^{13} , $NR^{11}SO_2R^{13}$, halogen, cyano, a carbon ring which may be substituted and a heterocycle which may be substituted.

In particular, when R^1 is a benzene, the benzene may have a hydroxyl group as a substitution group and may have any of the following: C1 ~ 8 alkyl, C1 ~ 8 alkoxy, cyano, phenoxy.

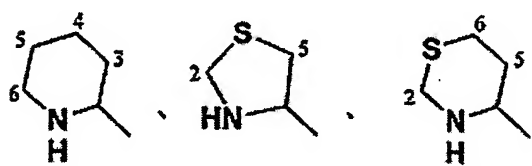
Two R^1 which are substitution groups of ring A may come together and form a spiro ring C and they may form a condensation ring D.

When ring A is



k may be an integer from 1 to 3 and should preferably be an integer from 1 to 2.

When A is

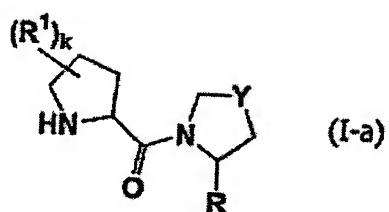


k may be 0 or an integer from 1 to 3 and should preferably be an integer from 1 to 2.

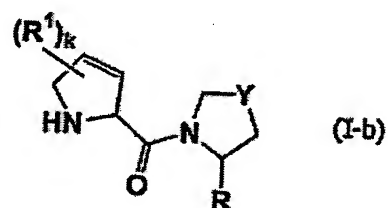
Y should be either a $-CH_2-$ group or a sulfur atom.

R should be either a hydrogen atom or cyano, however, when Y is a $-CH_2-$ group, R should be cyano.

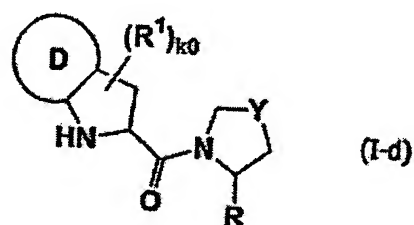
A suitable compound among the compounds indicated by general formula (I) may be any of the following:
general formula (I-a)



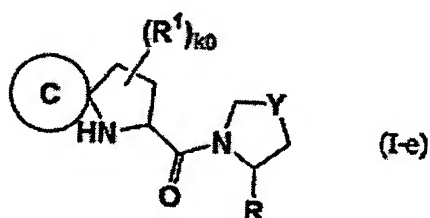
(where all of the symbols mean the same as they did before),
general formula (I-b)



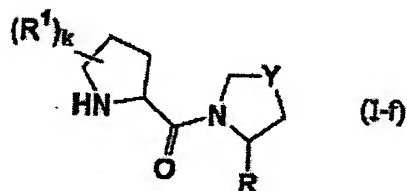
(where all of the symbols mean the same as they did before),
general formula (I-d)



(where k_0 is an integer from 1 to 4 and the other symbols mean the same as they did before).
general formula (I-e)

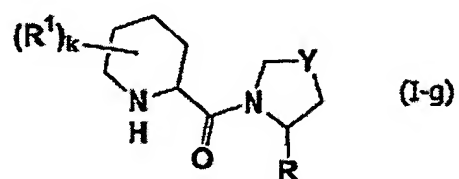


(where all of the symbols mean the same as they did before),
general formula (I-f)



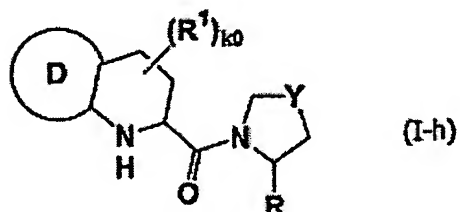
(where all of the symbols mean the same as they did before).

general formula (I-g)



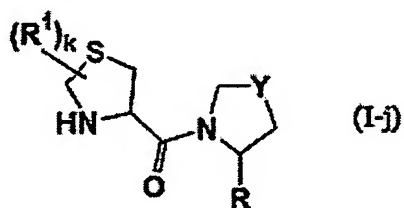
(where all of the symbols mean the same as they did before).

general formula (I-h)



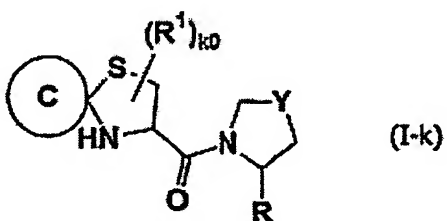
(where all of the symbols mean the same as they did before).

general formula (I-j)



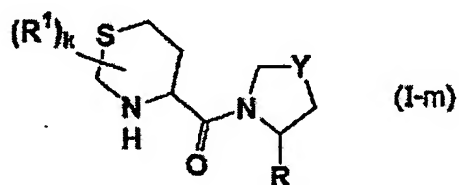
(where all of the symbols mean the same as they did before).

general formula (I-k)



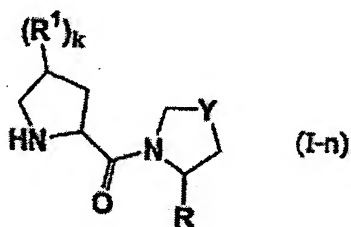
(where all of the symbols mean the same as they did before).

general formula (I-m)



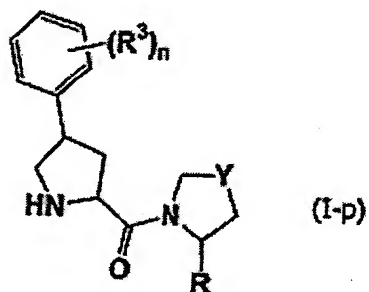
(where all of the symbols mean the same as they did before).

general formula (I-n)



(where all of the symbols mean the same as they did before).

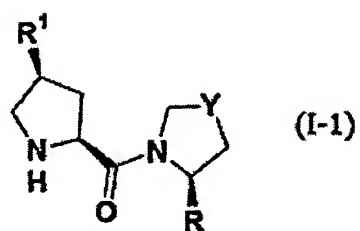
general formula (I-p)



(where n is 0 or an integer from 1 to 5; and the other symbols mean the same as they did before).

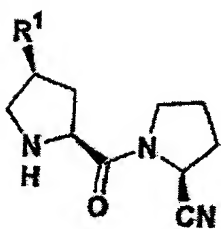
The compounds which are indicated in the Practical Embodiments as well as the compounds which are indicated in Table 1 to 10 below are all suitable. In the following table, Ph is a phenyl group.

Table 1



No.	R ¹	R	Y
1		CN	CH ₂
2		H	S
3		CN	CH ₂
4		CN	CH ₂
5		CN	CH ₂
6		CN	CH ₂
7		CN	CH ₂
8		CN	CH ₂
9		CN	CH ₂

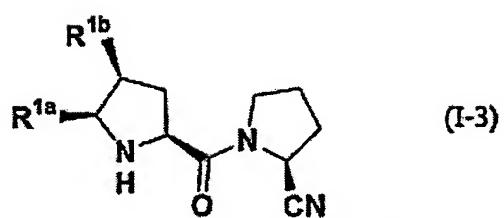
Table 2



(I-2)

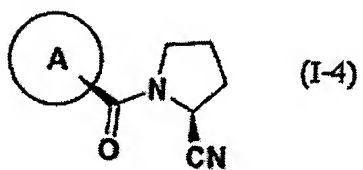
No.	R¹	No.	R¹
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	

Table 3



No.	R ^{1a}	R ^{1b}
1	H	
2	H	
3	H	
4	H	
5	CH ₃	H
6		H
7	CH ₃ CH ₂	H
8	Ph	H

Table 4





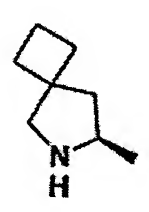
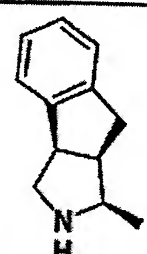
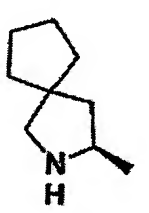
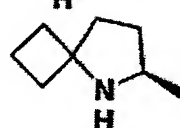

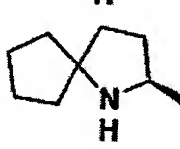
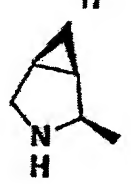
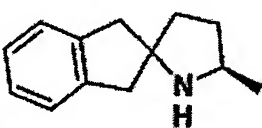
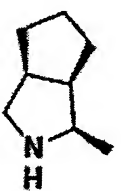
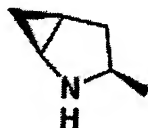
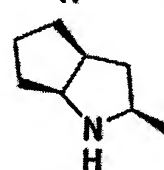
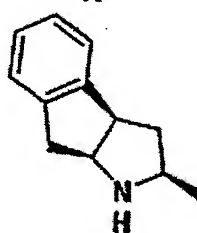
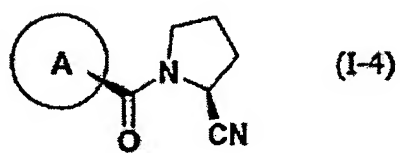
No.		No.	
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	
		11	
		12	

Table 4 (continued)





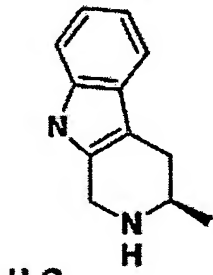
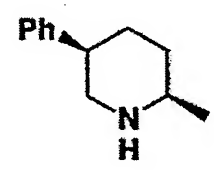
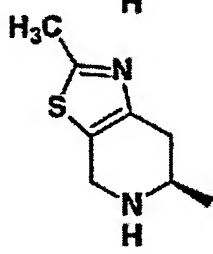
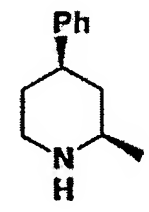
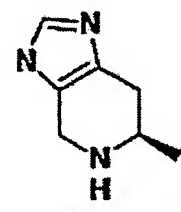
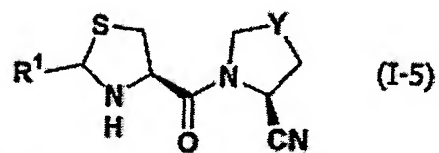
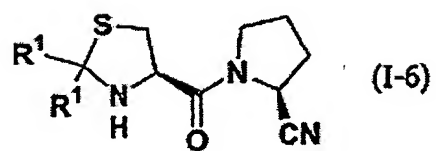
No.		No.	
13		16	
14		17	
15			

Table 5



No.	R¹	Y
1	Ph	CH₂
2	Ph	S
3		CH₂
4		S
5		CH₂
6		CH₂
7		CH₂
8		CH₂

Table 6



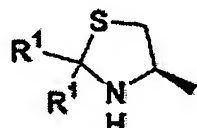
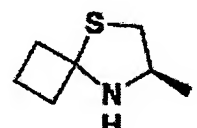
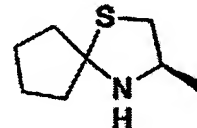
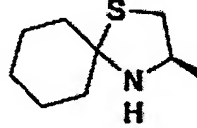
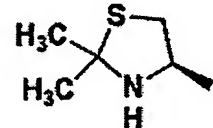
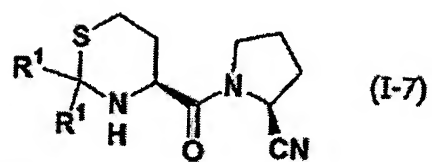
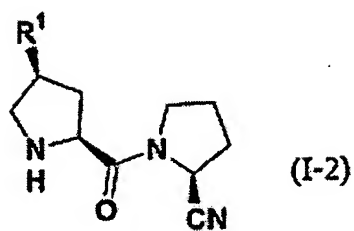
No.	
1	
2	
3	
4	

Table 7



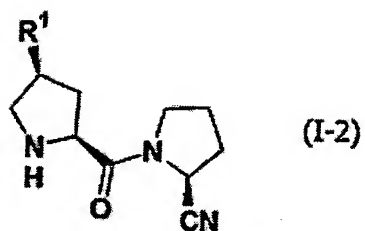
No.	
1	
2	
3	
4	
5	

Table 8



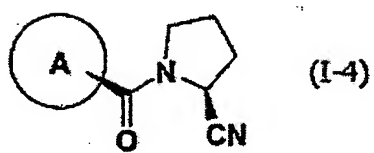
No.	R ¹	No.	R ¹
1		6	
2		7	
3		8	
4			
5			

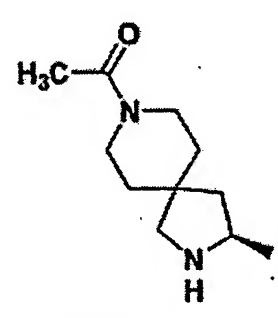
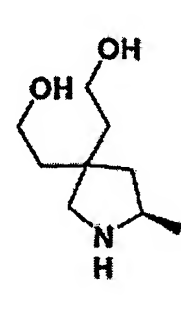
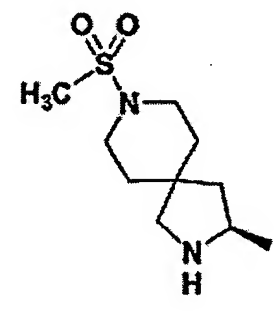
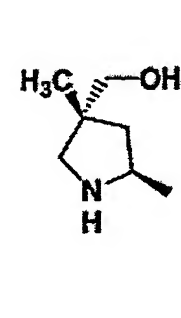
Table 9



No.	R¹	No.	R¹
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	


Table 10




No.	A	No.	A
1		3	
2		4	

In the present invention, the isomers include all of these unless there are special instructions. For example, a straight chain or a branched chain is included in an alkyl group, alkoxy group, an alkyl thio group, an alkenyl group, an alkenyl group and an alkylene group, an alkadiene group an alkenylidene group and an alkenylidenes group. In addition, isomers (E, Z, cis, trans-bodies) in double bonds, rings and condensed rings, isomers which are based on the presence of asymmetric carbon (R, S bodies, α , β -bodies, enane thiomers, diastereomers), optical isomers with optical rotation characteristics (D, L, d, integrated bodies, +, minus bodies), polarized bodies formed from chromatography isolation (high polarized bodies, low polarized bodies), equilibrium compounds, compounds of these with any ratio, racemic mixtures are all included in the present invention.

In the present invention, the symbol




indicates bonding with the front surface of the paper surface (β surface), unless otherwise prohibited, is clear to a person skilled in the art, the symbol




indicates bonding with the side (α surface) which faces the paper surface, unless otherwise prohibited.

The symbol




indicates a mixture in any ratio of the compounds which bond with the front side of the paper surface or the side facing,

The symbol



indicates one bond to the front surface of the paper surface (β surface) or a bond to the side (α surface), however, the absolute disposition of these has not been determined.



in particular which indicates a double bond indicates a mixture of E bodies and Z bodies from any isomers with double bonds.

[Salts]

The compound in the present invention which is indicated in general formula (I) is transformed to salt by using a publicly known method. In the Specification, alkali metal salts, alkali earth metal salts, amine salts, acid adduct salts and the like and quaternary ammonium salts which correspond to these when they contain the amino acid residue which is indicated in general formula (I) are included as salts.

Salts are suitable because they are not toxic and are water soluble. Suitable examples of salts are as follows: alkali metal (potassium, sodium and the like) salts, alkali earth metal (calcium, magnesium and the like) salts, ammonium salts, organic amines which are pharmacologically allowed (tetramethyl ammonium, triethyl amines, methyl amines, dimethyl amines, cyclopentyl amines, benzyl amines, phenetyl amines, piperidine, monethanol amines, diethanol amines, tris (hydroxy methyl) aminomethane, lysine, arginine, N-methyl-D-glucamine and the like) and other salts particularly alkali metal salts.

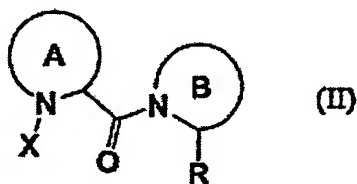
Acid adducts are suitable because they are not toxic and are water soluble. Suitable examples of acid adducts are as follows: inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfate, phosphate and nitrate or acetate, trifluoroacetate, lactate, tartrate, oxalate, fumarate, maleate, citrate, benzoate, methane sulfonate, ethane sulfonate, benzene sulfonate, toluene sulfonate, isothionate, glucuronate, gluconate and other organic salts.

The compound in the present invention and the salt thereof which is indicated in general formula (I) may be transformed to a solvate using a publicly known method.

Solvates are suitable because they are not toxic and are water soluble. Hydrates, ethanolates and others are suitable and hydrates are especially suitable.

[Method of Producing the Compound in the Present Invention]

[1] A compound which is indicated by the general formula which can be produced by carrying out a deprotection reaction whereby the protective group of a nitrogen atom is deprotected from the compound represented by the general formula (II)



(where X is a protective group for the nitrogen atoms and the other symbols mean the same as they did before).

All of the following may be used as the protective group for the nitrogen atoms: a benzyloxycarbonyl group, a t-butoxy carbonyl group, a trifluoroacetyl group and a 9-fluorenyl methoxy carbonyl group.

All of the deprotective reactions for deprotecting the nitrogen atoms from the protective group are well known. Examples of these are as follows.

- 1) deprotective reaction under alkali conditions,
- 2) deprotective reaction under oxidation conditions,
- 3) deprotective reaction under hydrolysis conditions.

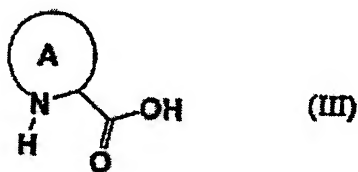
1) The deprotective reaction under alkali conditions may be carried out at a temperature of 0 ~ 40°C by using organic solvents (methanol, tetrahydrofurane, dioxane, dimethyl formamide and the like) including hydroxides of alkali metals (sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide and the like), hydroxides of alkali earth metals (barium hydroxide, calcium hydroxide and the like), organic amines (triethyl amines, N-methyl morpholine, diiso propyl ethyl amine, piperidine and the like) or quaternary ammonium salts (tetra butyl ammonium fluoride and the like) or aqueous solutions of these or mixtures of these.

2) The deprotective reaction under oxidation conditions may be carried out at a temperature of 0 ~ 100°C in organic solvents (methylene chloride, chloroform, dioxane, ethyl acetate, anisole and the like) or inorganic acids (hydrochloric acids, sulfuric acid and the like) or mixtures of these (hydrogen bromide / acetate and the like).

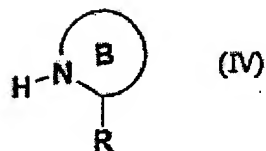
3) The deprotective reaction under hydrolysis conditions may be carried out at a temperature of 0 ~ 200°C in solvents (ether group (tetrahydrofurane, dioxane, dimethoxy ethane, diethyl ether and the like), alcohol group (methanol, ethanol and the like), benzene group (benzene, toluene and the like), ketone group (acetone, methyl ethyl ketones and the like), nitrile group (acetonitrile and the like), amide group (dimethyl formamide and the like), water, ethyl acetate, acetate or mixed solvents of two or more of these), in the presence of catalysts (palladium—carbon, palladium black, palladium hydroxide, platinum oxide, Raney nickel and the like) at ordinary pressure or in a hydrogen atmosphere under pressurization or in the presence of ammonium formate.

Although this can be readily understood by a person skilled in the art, the desired compound in the present invention can be easily produced by using these reactions appropriately.

[2] A compound indicated by the general formula (I) which is produced by carrying out a amidation reaction on a compound indicated by the general formula (III)



(where all of the symbols mean the same as they did before); and a compound which is indicated by the general formula (IV)



(where all of the symbols mean the same as they did before).

The amidation reaction is publicly known and may be any or the following.

- (1) method using an acid halide,
- (2) method using a mixed acid anhydride,
- (3) method using a condensation agent and the like.

A specific explanation of these methods is as follows.

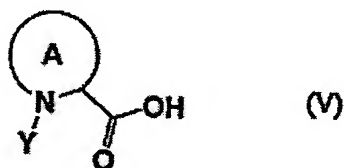
(1) The method which uses an acid halide may be carried out by reacting with the amine at a temperature of 0 ~ 40°C using carboxylic acid in an organic solvent (chloroform, dichloromethane, diethyl ether, tetrahydrofuran and the like) or in an inorganic solvent, reacting with an acid halidation agent (oxalyl chloride, thionyl chloride and the like) at a temperature of -20°C to reduction temperature and reacting the acid halide obtained in the presence of a base (pyridine, triethyl amine, dimethyl amine, dimethyl aminopyridine, diisopropyl ethyl amine and the like) in an amine and an organic solvent (chloroform, dichloromethane, diethyl ether, tetrahydrofuran and the like). The reaction may also be carried out on the acid halide obtained with the amine using an organic solvent (dioxane, tetrahydrofuran and the like) using an alkali aqueous solution (deuterium or a sodium hydroxide aqueous solution and the like) at a reaction temperature of 0 ~ 40°C.

(2) The method which uses a mixed acid anhydride is carried out by reacting the carboxylic acid with an organic solvent (chloroform, dichloromethane, diethyl ether, tetrahydrofuran and the like) or in the presence of a base (pyridine, triethyl amine, dimethyl aniline, dimethyl aminopyridine, diisopropyl ethyl amine and the like), with the acid halide (pivaloyl chloride, tosyl chloride, mesyl chloride and the like) or with an acid derivative (chloroethyl formate, chlor isobutyl formate and the like) and reacting this with an amine at 0 ~ 40°C and reacting in the mixed acid anhydride obtained (chloroform, dichloro methane, diethyl ether, tetrahydrofuran and the like) with an amine at 0 ~ 40°C .

(3) The method which uses a condensation agent is carried out by reacting the carboxylic acid and the amine in an organic solvent (chloroform, di chloroform, dimethyl formamide, diethyl ether, tetrahydrofuran and the like) or in a non-solvent either in the presence or not in the presence of a base (pyridine, triethyl amine, dimethyl aniline, dimethyl alminopyridine and the like), using a condensation agent (1,3—dicyclohexyl carbodiimide (DCC), 1-ethyl-3-[3-(dimethyl amine) propyl] carbodiimide (EDC), 1,1'-carbonyl diimidazole (CDI), 2-chloro-1-methyl pyridinium iodine (1-propane phosphonic acid cyclic anhydride, PPA) and the like) or by using 1-hydroxy benzotriazole (HOBt) at 0 ~ 40°C.

These reactions (1), (2) and (3) should be carried out in an inert gas (argon, nitrogen and the like) atmosphere under anhydrous conditions,

The compound indicated by the general formula (II) can be produced by carrying out the above-mentioned amidation reaction on the compound indicated by the general formula (IV) and the compound indicated by the general formula (V) as follows:

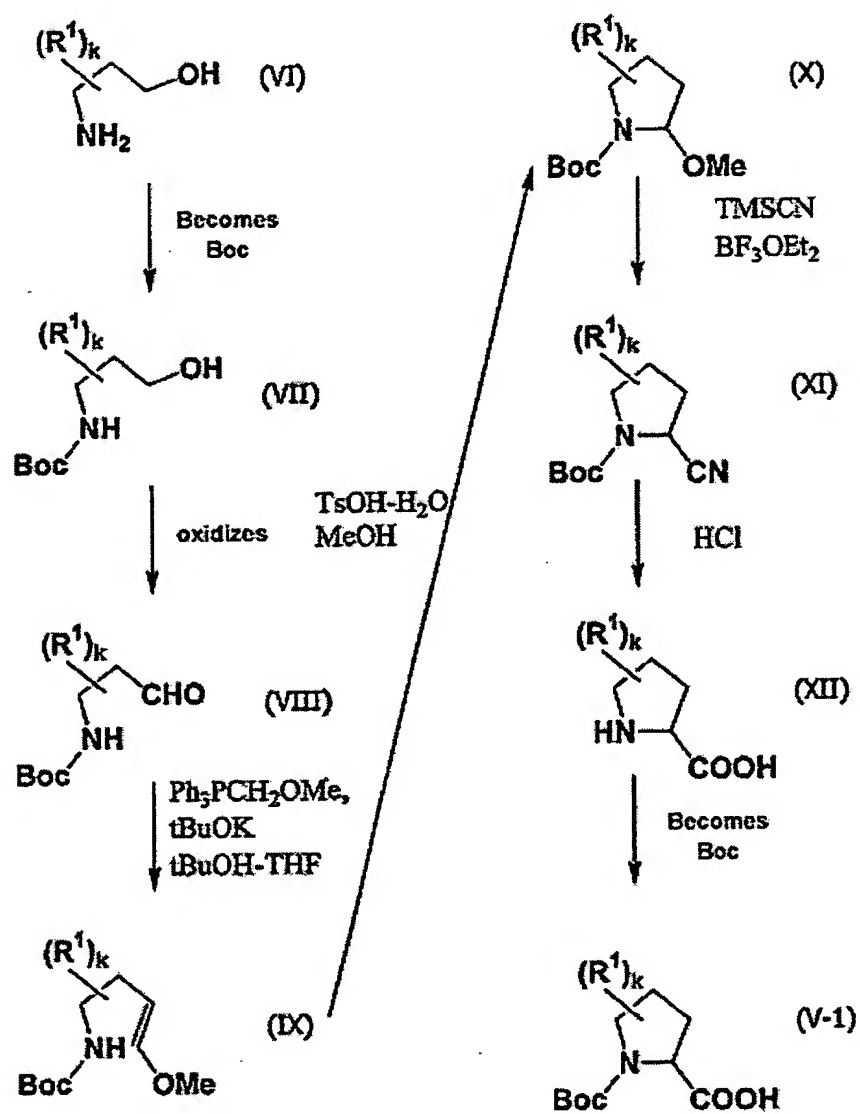


The compound indicated by the general formula (V), that is, the compound indicated by the general formulas (V-1), (V-2), (V-3), (V-4), (V-5), (V-6), (V-7) and (V-8), can be produced by using the method indicated in the following reaction process formulas.

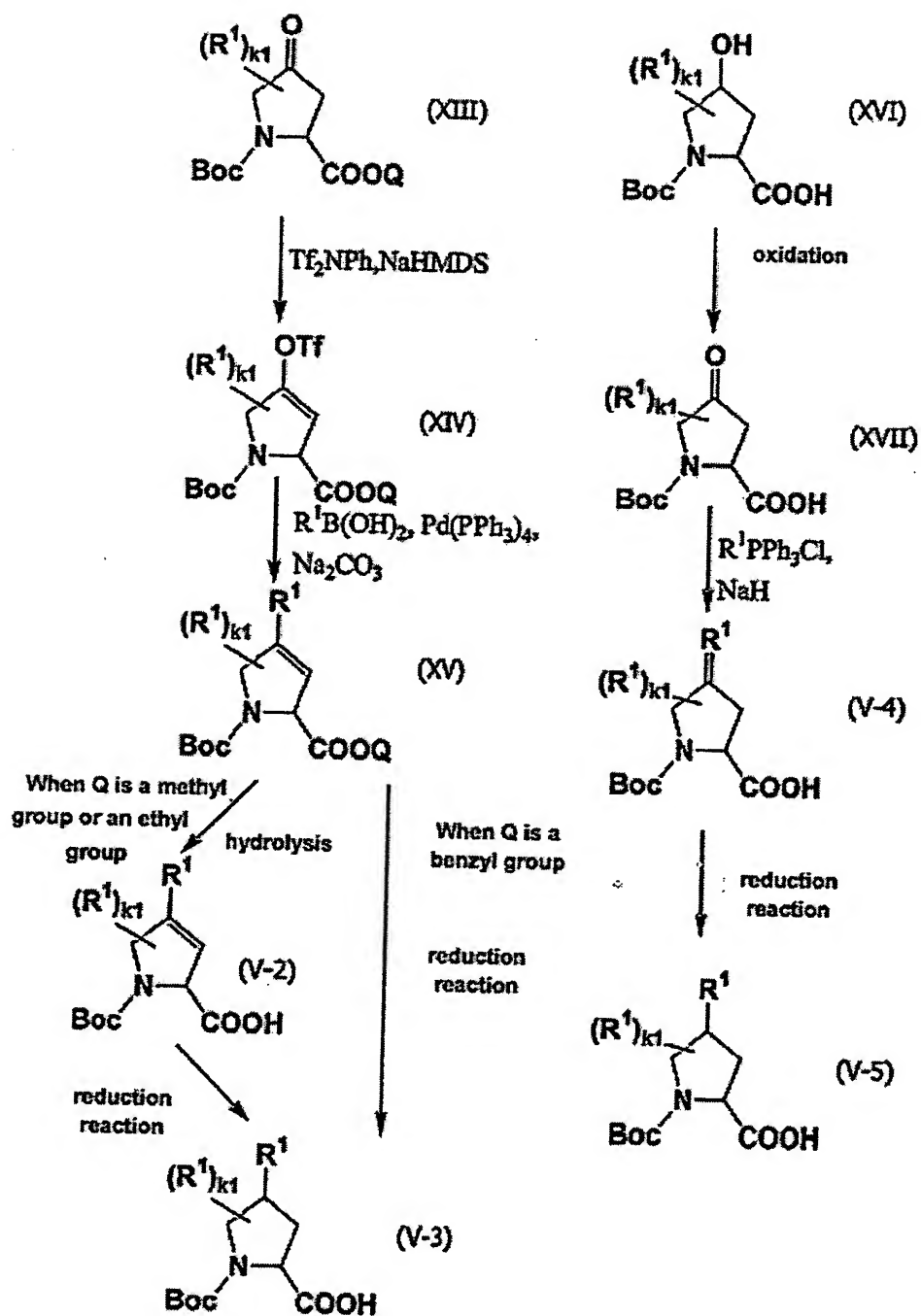
In the following reaction process formulas, R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} respectively mean the same as R^5 ; R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} , R^{6e} , R^{6f} respectively mean the same as R^6 (however, at least one of these— R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} , R^{6e} , R^{6f} —represents a hydrogen atom), R^{1A} indicates C1 ~ 8 alkyls which may have a substitution group from R^1 ; Boc indicates a t-butoxy carbonyl group; Me indicates a methyl group; t Bu indicates a t-butyl group; Tf indicates a trifluoromethane sulfonyl group; and NaHMDS indicates hexamethyl disilazane sodium.

Further, in reaction process formula (2), when there is another R^1 group, k1 indicates 0 or an integer from 1 to 4; when there is no other R^1 group, it indicates 0 or an integer from 1 to 5.

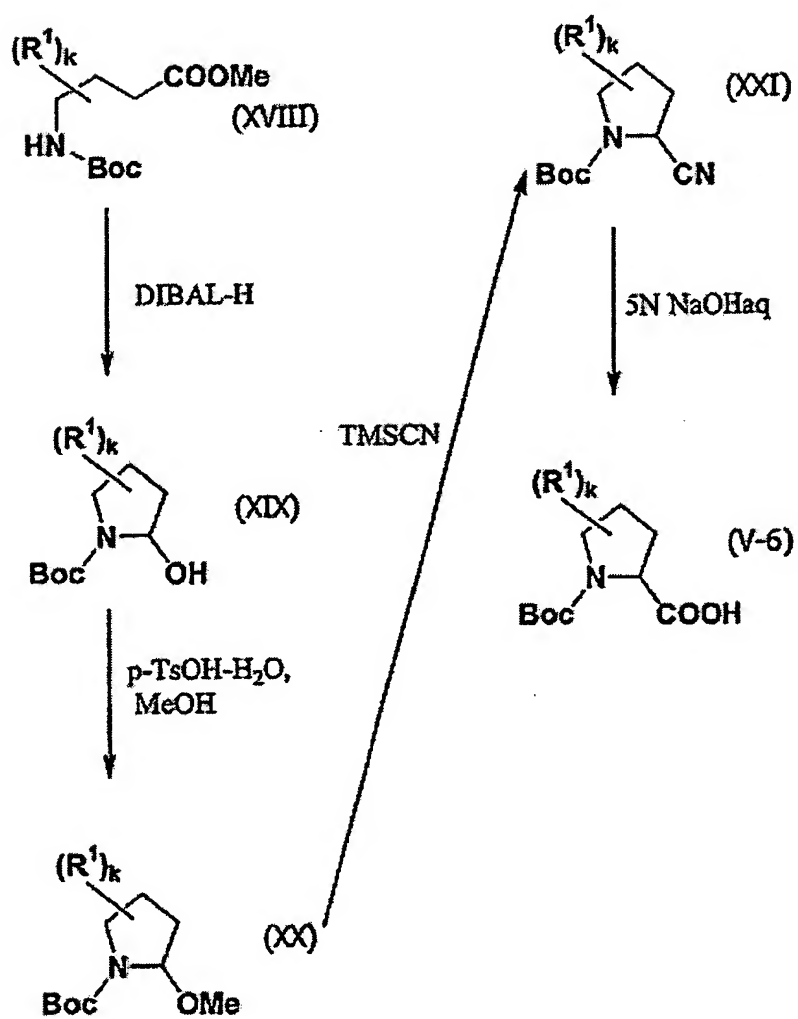
Reaction Process Formula (1)



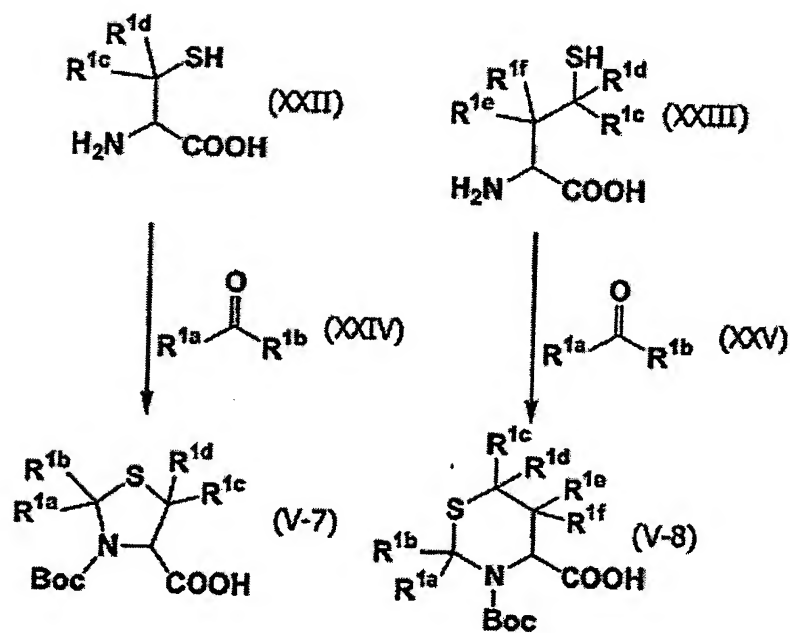
Reaction Process Formula (2)



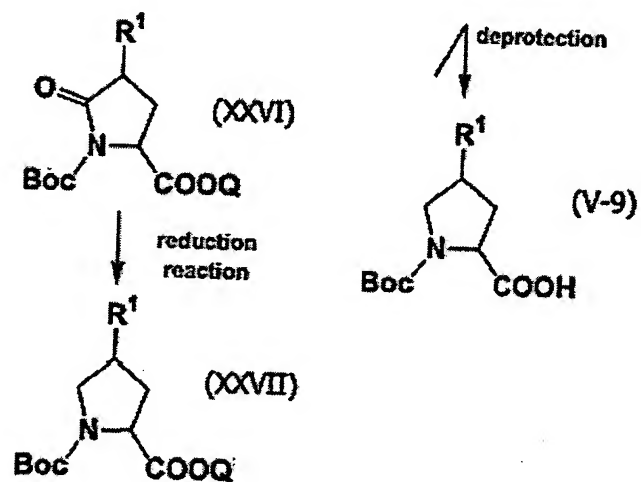
Reaction Process Formula (3)



Reaction Process Formula (4)



Reaction Process Formula (5)

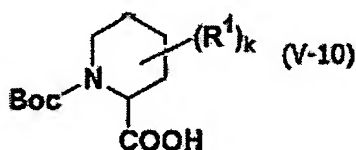


The starting substance and the reagent which are indicated in the aforementioned reaction process formulas (1) to (5) are either publicly known or they can be produced using a publicly known method.

For example, the compound indicated in the general formula (XXVI) can be produced by using the method indicated in **Tetrahedron Letters**, 1998, 39, 5887-5890 or in **Journal of Organic Chemistry**, 1995, 60, 2925-2930.

These can also be produced by using the method which is indicated in the following Practical Embodiment of the Invention or by using the same type of method, as indicated by the aforementioned reaction process formulas (1) through (5).

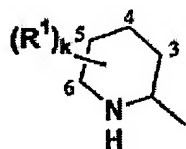
For example, in the general formula (I), the compound which is indicated by the general formula (V-10)



in which

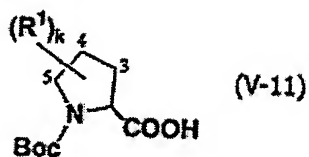


is an intermediate of



can be produced by the same method indicated in the aforementioned reaction process formula (3).

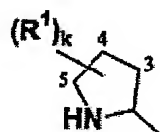
In the general formula (I), the compound which is indicated by the general formula (V-11)



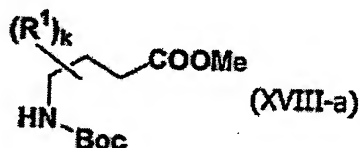
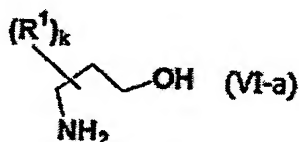
in which



is an intermediate of



can be produced by using the same method indicated in the reaction process formula (1) or (3) using a compound which may be substituted for the compound indicated in the aforementioned general formula (VI) or (XVIII), that is, the compound indicated by the general formula (VI-a) or (XVIII-a)



The compound in the present invention may be produced by carrying out a deprotective reaction for the amino group, the hydroxyl group, mercapto group and / or carboxyl group protective group using if need be the compound produced by the method indicated above.

The protective group for the carboxyl group may be a methyl group, an ethyl group, an allyl group, a t-butyl group, a trichloroethyl group, a benzyl (Bn) group, a phenacyl group and the like.

The protective group for the hydroxyl group may be a methyl group, a triethyl group, a methoxy methyl (MOM) group, a 1-ethoxy ethyl (EE) group, a methoxy ethoxy methyl (MEM) group, a 2-tetra hydropyranyl (THP) group, a trimethyl silyl (TMS) group, a triethyl silyl (TES)

group, a t-butyl dimethyl silyl (TBDMS) group, a t-butyl diphenyl silyl (TBDPS) group, an acetyl (Ac) group, a pivaloyl group, a benzoyl group, a benzyl (Bn) group, a p-methoxy benzyl group, an allyl oxycarbonyl (Alloc) group, a 2,2,2-trichloromethoxy carbonyl (Troc) group and the like.

The protective group for the amino group may be a benzyl oxycarbonyl group, an allyl oxycarbonyl (Alloc) group, a 1-methyl-1-(4-biphenyl) ethoxy carbonyl (Bpoc) group, a trifluoroacetyl group, a 9-fluorenyl methoxy carbonyl group, a benzyl (Bn) group, a p-methoxy benzyl group, a benzyl oxymethyl (BOM) group, a 2-(trimethyl silyl) ethoxy methyl (SEM) group and the like.

The protective group for the mercapto group may be a benzyl group, a methoxy benzyl group, a methoxy methyl (MOM) group, a 2-tetrahydropyranyl (THP) group, a diphenyl methyl group, an acetyl (Ac) group and the like.

There are no particular restrictions on the protective group for the carboxyl group, hydroxyl group, amino group or the mercapto group as long as they can be easily and readily selected as are the above. For example, the protective groups mentioned in **T.W.Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999** may be used.

The deprotective reaction for the protective group for the carboxyl group, hydroxyl group, amino group or thiol group is well known and may be any of the following.

- (1) alkali hydrolysis,
 - (2) deprotective reaction under oxidation conditions,
 - (3) deprotective reaction by hydrolysis,
 - (4) deprotective reaction for silyl group,
 - (5) deprotective reaction using metal,
 - (6) deprotective reaction using metal complex;
- and the like.

A specific explanation of these methods is as follows.

(1) The deprotective reaction using alkali hydrolysis is carried out at a temperature of 0 ~ 40°C in an organic solvent (methanol, tetrahydrofuran, dioxane and the like) using hydroxides of an alkali metals (sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide and the like), hydroxides of alkali earth metals (barium hydroxide, calcium hydroxide and the like) or carbonates (sodium carbonate, potassium carbonate and the like) or aqueous solutions of these or mixtures of these

(2) The deprotective reaction under oxidation conditions is carried out at a temperature of 0 ~ 100°C in an organic solvent (dichloromethane, chloroform, dioxane, ethyl acetate, anisole and the like), in an organic acid (acetate, trifluoroacetate, methane sulfonate, p-tosylate and the like) or inorganic acids (hydrochloric acid, sulfuric acid) or mixtures of these (hydrogen bromide / hydrochloric acid and the like).

(3) The deprotective reaction using hydrolysis may be carried out at a temperature of 0 ~ 200°C in a solvent (an ether group (tetrahydrofurane, dioxane, dimethoxy ethane, diethyl ether and the like), an alcohol group (methanol, ethanol and the like), a benzene group (benzene, toluene and the like), a ketone group (acetone, methyl ethyl ketones and the like), a nitrile group (acetonitrile and the like), an amide group (dimethyl formamide and the like), water, ethyl acetate, acetate or a mixed solvent of two or more of these and the like), in the presence of a catalyst (palladium-carbon, palladium black, palladium hydroxide, platinum oxide, Raney-nickel and the like), in a hydrogen atmosphere at ordinary pressure or under pressurization or in the presence of ammonium formate.

(4) The deprotective reaction for a silyl group is carried out at a temperature of 0 ~ 40°C in an organic solvent which is capable of mixing with water (tetrahydrofurane, acetonitrile and the like) using tetra butyl ammonium fluoride.

(5) The deprotective reaction using a metal is carried out at a temperature of 0 ~ 40°C in an acid solvent (acetate, a mixture of a buffer solution with pH of 4.2 ~ 7.2 or a solution thereof and tetrahydrofurane and other organic solvents), in the presence of zinc powder and applying ultrasound if necessary.

(6) The deprotective reaction using a metal complex is carried out at a temperature of 0 ~ 40°C in an organic solvent (dichloromethane, dimethyl formamide, tetrahydrofurane, ethyl acetate, acetonitrile, dioxane, ethanol and the like), in water or in a mixed solvent of these, in the presence of a trap reagent (tributyl tin hydroxide, triethyl silane, dime done, morpholine, diethyl amine, pyrrolidine and the like), an organic acid (acetate, formate, 2-ethyl hexanate and the like) and / or an organic acid (2-ethyl sodium hexanate, 2-ethyl potassium hexanate and the like), either in the presence or not in the presence of a phosphine group reagent (triphenyl phosphine and the like), using a metal complex (tetra-cis-triphenyl phosphine palladium (0), dichloride bis (triphenyl phosphine) palladium (II), palladium acetate (II), chloride tris (triphenyl phosphine) rhodium (I) and the like).

In addition to these, the deprotective reaction may be carried out using the method mentioned in T.W. Greene, **Protective Groups in Organic Synthesis**, Wiley, New York, 1999.

This could easily be understood by a person skilled in the art and the desired compound in the present invention can be easily produced by properly using these deprotective reactions.

All of the reactions in each of the reaction processes can be carried out using a publicly known method. In addition, the other starting substances and reagents in the present invention are themselves either publicly known or can be produced by using a publicly known method. For example, the compound indicated in the general formula (IV) is publicly known and the compound which is indicated in the general formula (III) can be produced from a publicly known compound using a publicly known method.

In each of the reactions in the Specifications, the reaction product can be refined by using the usual refining method such as distillation at ordinary pressure or at reduced pressure, high-speed chromatography using silica gel or magnesium silicate, thin-layer chromatography or column chromatography or cleaning or recrystallization. Refining may be carried out for each reaction and may be carried out at the end of several reactions.

[Toxicity]

The toxicity of the compound in the present invention which is indicated by general formula (I) is extremely low and its safety for use as a medication has been sufficiently confirmed.

Industrial Use

[Application as Drug]

The compound or salt thereof indicated in the general formula (I) inhibits DPP-IV so that it is useful as a preventive and / or therapeutic agent for type 2 diabetes, obesity, autoimmune diseases, cancer metastasis, HIV infection, skin diseases and for benign prostatic hypertrophy.

The compound or salts thereof which is indicated in the general formula (I)

- 1) may complement and / or reinforce the preventive and / or therapeutic effect of the compound
 - 2) may improve kinetics and absorption of the compound and reduce the dose,
- and / or
- 3) it can be used by coadministering with another drug to reduce side-effects of that compound.

The other drug which is coadministered with the compound indicated in the general formula (I) may be administered in the form of compounded agent which compounds both constituents in a single preparation or they may be administered as separate preparations. When these are administered as separate preparations, simultaneous administration as well as administration at different times are included. The method of administering these may be the same or different regardless of whether the compound indicated in the general formula (I) is administered first and the other drug second; or whether the other drug is administered first and the compound indicated in the general formula (I) last.

There are no particular restrictions on the diseases for which the aforementioned preparations are used for preventive and / or therapeutic effect as long as it is a disease for which the preventive and / or therapeutic effect of the compound indicated in the general formula (I) is either complemented or reinforced.

The other drug which is used to complement and / or reinforce the action of the compound indicated in the general formula (I) and to reinforce the effect of the therapeutic effect for complications of diabetes may be coadministered with a sulfonyl urea group hypoglycemic agent, a biguanide group preparation, an α -glucosidase inhibitor, a fast-acting insulin secretion

promoter, an insulin sensitivity enhancer, an insulin preparation, a PPAR agonist, a β 3 adrenalin receptor agent, an aldose reductase inhibitor and the like.

The sulfonyl urea agent may be acetohexamide, glibenclamide, gliclazide, gliclopyramide, chloropyropamide, tolazamide, tolbutamide, glimepiride and the like.

The guanide group preparation may be buformin chlorate, metformin chloride and the like.

The α -glucosidase inhibitor may be acarbose, voglibose and the like.

The fast-acting insulin secretion accelerator may be nateglinide, lepaglinide and the like.

The insulin sensitivity enhancer may be OHO-5816, YM-440, JTT-501, NN-2344 and the like.

The PPAR agonist may be pioglitazone, tolglitazone, losiglitazone and the like.

The β 3 adrenaline receptor agent may be AJ677, L750355, CP331648 and the like.

The aldose reductase inhibitor may be epalrestat, fidalrestat, zenalrestat and the like.

The compound and the salt thereof indicated in the general formula (I) functions to complement and / or reinforce the anti-hyperlipidemic action and any of the following may be coadministered: an MTP (Microsomal Triglyceride Transfer Protein) inhibitor, a HMG-CoA reductase inhibitor, a squalene synthetase inhibitor, a fibrate group preparation (fibrate derivative), an ACAT (acyl CoA: cholesterol *O*-acyl transferase) inhibitor, a 5-lipoxygenase inhibitor, a cholesterol absorption inhibitor, a bile acid absorption inhibitor, an ileal Na^+ / bile acid co-transporter: IBAT), an LDL receptor activator / manifestation enhancer, a lipase inhibitor, a provocol preparation, a nicotinic acid preparation and other anti-hypercholesterolemia agents.

The MTP inhibitor may be BMS-201038, BMS-212122, BMS-200150, GW-328713, R-103757 and the like.

The HMG-CoA reductase inhibitor may be any of the following: atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, simvastatin and the like.

The ACAT inhibitor may be any of the following: F-12511, F-1394, CI-1011, melinamide and the like.

The squalene synthetase inhibitor may be TAK-475 and the like.

The fibrate group preparation may be any of the following: genfibrotyl, chlofibrate, chlorfibrate aluminum, ciprofibrate, simfibrate, bezafibrate, fenofibrate and the like.

The ACT inhibitor may be any of the following: CI-1011, FCE27677, RP73163 and the like.

The bile acid absorption inhibitor may be colestyramine, colesevelam and the like.

The LDL receptor activator / manifestation enhancer may be MD-700, LY295427 and the like.

The lipase inhibitor may be orlistat and the like.

There are no particular restrictions on the dose ratio of the compound indicated in the general formula (I) and the other drug. Two or more of another drug may be combined at will.

Based on the aforementioned mechanism, the other drug which is used to complement and / or reinforce the preventive and / or therapeutic effect of the compound indicated in general formula (I) may be a drug currently known or a drug which will be developed in the future.

When using the compound in the present invention which is indicated in general formula (I) or when administering the compound which is indicated in general formula (I) with another drug to attain the objectives indicated above, these are usually administered generally, locally, orally or non-orally.

The dose administered differs depending on the age, weight, symptoms, therapeutic effect method of administration, treatment time and the like, however, the normal dose is administered from once a day to several times a day orally within the range of 1 ng to 100 mg per healthy adult, per time or it may be administered from once a day to several times a day non-orally within the range of 0.1 ng to 10 mg per healthy adult, per time. Or it may be administered continuously intravenously from one hour per day to 24 hours.

Needless to say, the dose fluctuates depending on a variety of conditions, as indicated previously so that sometimes a smaller dose than the usual is sufficient and sometimes a dose which exceeds the range must be administered.

When using the compound in the present invention which is indicated in general formula (I) or when coadministering the compound indicated in general formula (I) with another drug to attain the objectives indicated above, these are usually generally or locally, orally or non-orally, however, the route which is most effective during treatment should be selected.

The dose administered differs depending on the age, weight, symptoms, therapeutic effect method of administration, treatment time and the like, however, the normal dose is administered from once a day to several times a day orally within the range of 1 ng to 100 mg per healthy adult, per time or it may be administered from once a day to several times a day non-orally within the range of 0.1 ng to 10 mg per healthy adult, per time. Or it may be administered continuously intravenously from one hour per day to 24 hours.

Needless to say, the dose fluctuates depending on a variety of conditions, as indicated previously so that sometimes a smaller dose than the usual is sufficient and sometimes a dose which exceeds the range must be administered.

When using the compound in the present invention which is indicated in general formula (I) or when coadministering the compound indicated in general formula (I) with another drug to attain the objectives indicated above, a solid formulation to be taken internally for oral use, a liquid formulation for internal use, an injectable formulation to be taken non-orally, a formulation for external use, a suppository and the like are used.

Tablets, pills, capsules, powders, granules and the like are included in the solid formulation to be taken internally orally. The capsule formulation may be a hard capsule or a soft capsule.

One or more active substances may be used as is in these solid formulations for internal use or they may be mixed with an excipient (lactose, mannitol, glucose, microcrystalline cellulose, starch and the like), a binder (hydroxy propyl cellulose, polyvinyl pyrrolidone, meta silicate magnesium aluminate and the like), a disintegrator (fibrin calcium glycolate and the like), a lubricant (magnesium stearate and the like), a stabilizer, a dissolution adjuvant (glutamic acid, aspartic acid and the like) and the like, by producing using the regular method. Should the need arise, it may be coated using a coating agent (saccharose, gelatin, hydroxy propyl cellulose, hydroxy propyl methyl cellulose phthalate and the like) and it may be covered with two or more layers of these.

The liquid formulation for internal use when administered orally includes a solution, a suspension, an emulsion, a syrup, an elixir and the like. In the liquid formulation, one or more active substances may be dissolved, suspended or emulsified in a diluent which is commonly used (purified water, ethanol or a mixture of these and the like). The liquid formulation may contain a moistening agent, a slurring agent, an emulsifier, a sweetener, a flavoring agent, an aromatic agent, a preservative, a buffering agent and the like.

The injectable formulation used for oral administration may be a solid injectable formulation which is dissolved or suspended in a solution, a suspension, an emulsion and a solution for use when needed. The injectable formulation may be used by dissolving, suspending or emulsifying one or more of the above active substances in a solvent. The solvent used may be distilled water for injectable use, physiological brine, vegetable oil, propylene glycol, polyethylene glycol and alcohols such as ethanol and combinations of these. The injectable formulation may contain a stabilizer, a dissolution adjuvant (glutamic acid, aspartic acid, polysorbate 80 (registered trademark) and the like), a slurring agent, an emulsifier, an analgesic, a buffering agent, a preservative and the like. These are produced in the final process by using a sterilization or asepticizing method. A sterilized solidifying agent such as a freeze-dried product may be manufactured and used by sterilizing or dissolving in sterilized injection distilled water before using.

The external use formulation for non-oral administration may be an unguent, a gel, a cream, a compress, a plaster, liniment, a nebula, an inhalant, a spray, an aerosol, eye drops and nose drops. One or more of the aforementioned active substances may be contained and produced by using a publicly known method or the usual method.

The unguent formulation may be produced by preparing using a publicly known method or the usual method. For example, one or more of the aforementioned active substances may be triturated in a base or prepared by melting. The unguent base selected should be a publicly known or the regular base. For example, one or two or more of the following should be selected: higher fatty acids or higher fatty acid esters (adipic acid, myristic acid, palmitic acid, stearic acid, oleic acid, adipic acid esters, myristic acid, esters, palmitic acid esters, stearic acid esters, oleic acid esters and the like), waxes (beeswax, spermaceti, ceresin and the like), surface activators (polyoxyethylene alkyl ether phosphoric acid esters and the like), higher alcohols (cetanol, stearyl alcohols, cetostearyl alcohol and the like), silicon oils (dimethyl polysiloxane and the like), hydrocarbons (hydrophilic vaseline, white vaseline, refined lanolin, liquid paraffin and the like), glycols (ethylene glycol, diethylene glycol, propylene glycol, polyethylene glycol, macrogol and the like), vegetable oils (castor oil, olive oil, sesame oil, oil of turpentine and the like), animal oils (mink oil, egg yolk oil, squarane, squarene and the like), water, absorption accelerator and anti-lacquer poisoning agents. These may include humidity preserving agents, preservatives, stabilizers, anti-oxidants, flavoring agents and the like.

The gel formulation may be produced using a publicly known method or by the usual method. For example, it may be produced by melting one or more of the aforementioned active substances in a base. The gel selected may be a publicly known gel or a gel which is usually used. For example, it may be one of the following or two or more of the following mixed together: lower alcohols (ethanol, isopropyl alcohol and the like), a gel (carboxy methyl cellulose, hydroxy ethyl cellulose, hydroxy propyl cellulose, ethyl cellulose and the like), a neutralizer (triethanol amine, diisopropyl amine and the like), a surface activator (monostearic acid polyethylene glycol and the like), a gum, water, an absorption accelerator, anti-lacquer poisoning agent. A preservative, anti-oxidant, flavoring agent and the like may be used.

The cream formulation may be produced by using a publicly known method or by using the regular method. For example, it may be produced by melting or emulsifying one or more of the aforementioned active substances in a base. For example, one of the following may be used singly or two or more of the following may be mixed together: higher fatty acid esters, lower alcohols, hydrocarbons, polyhydric alcohols (propylene glycol, 1,3-butylene glycol and the like), higher alcohols (2-hexyl decanol, cetanol and the like), emulsifiers (polyoxy ethylene alkyl ethers, fatty acid esters and the like), water, absorption accelerators and anti-lacquer poisoning agents.

The compress formulation may be produced by using a publicly known method or by preparing it using the usual method. For example, it may be produced by melting one or more of the aforementioned active substances in a base, making a composite and spreading it on to a carrier. The base for the compress may be selected from a publicly known base or the usual base. For example, one of the following may be used alone or two or more of the following may

be mixed together: a thickener (polyacrylic acid, polyvinyl pyrrolidone, gum arabic, starch, gelatin, methyl cellulose and the like), a wetting agent (urea, glycerol, propylene glycol and the like), a bulking agent (kaolin, zinc oxide, talc, calcium magnesium and the like), water, a dissolution adjuvant, a tackifier and an anti-lacquer poisoning agent. A preservative, anti-oxidant, flavoring agent and the like may be used.

The plaster formulation may be produced by using a publicly known method or by using the regular method. For example, it may be produced by melting one or more of the aforementioned active substances in a base and spreading it onto carrier. The base used for the plaster formulation selected may be a publicly known plaster or the usual one. For example, one of the following may be used alone or two or more of the following may be combined: a high-molecular base, fats and oils, higher fatty acids, a tackifier and an anti-lacquering poisoning agent.

The liniment formulation may be produced by using a publicly known method or by using the regular method. For example, it may be produced by dissolving, suspending or emulsifying one or more of the aforementioned active substances in one of the following solely or by combining two or more of the following: alcohol (ethanol, polyethylene glycol and the like), higher fatty acids, glycerol, soap, an emulsifier, a slurring agent and the like. It may include a preservative, an anti-oxidant, flavoring agent and the like.

The nebula formulation, inhalant formulation, spray formulation and the nasal-drops formulation may contain a stabilizer—with the exception of diluents generally used—such as hydrogensulfite and a buffering agent which can provide isotonicity such as sodium chloride, sodium citrate or an isotonic agent such as citric acid. The method which is used to produce the spray formulation is mentioned in U.S. Patent No. 2,868,691 and in U.S. Patent No. 3,095,355.

The nasal drops formulation is usually administered as a solution or a powder which generally contains the drug and is sprayed quantitatively in the nasal cavity using a special nasal drops device or an atomizer.

The eye-drops formulation which is administered non-orally may include eye drops, suspension type eye drops solution, emulsion type eye drops, eye drops which dissolve when they are used and an eye ointment.

This eye drops formulation is produced based on a publicly known method. For example, it may be used by dissolving, suspending or emulsifying one or more of the aforementioned active substances in a solvent. The solvent for the eye drops formulation may be sterilized purified water, physiological brine, other water soluble formulations or non-aqueous injection formulations (for example, vegetable oil and the like) and the like and combinations of these. The eye drops formulation selected may contain if necessary an isotonic agent (sodium chloride, concentrated glycerol and the like), a buffering agent (sodium phosphate, sodium acetate and the like), a surface activator (polysorbate 80 (commercial name), stearic acid polyoxyl 40, polyoxy ethylene cured castor oil and the like), a stabilizer (sodium citrate, sodium edetate and the like), a preservative (benzalconium chloride, parabene and the like) and the like. These are either sterilized in the final process or they are prepared using a sterilization method. A sterilized solid

formulation is used by producing a freeze-dried product and dissolving it in a sterilized or sterile sterilized purified water or other solvent before using.

The inhalant formulation which is used for non-oral administration contains an aerosol, inhalant powder formulation or inhalant solution and the inhalant liquid formulation may be used by dissolving or suspending in water or another suitable medium.

These inhalant formulations are produced according to a publicly known method.

For example, the inhalant liquid formulation is prepared by selecting an appropriate preservative (benzalconium chloride, parabene and the like), a coloring agent and a buffering agent (sodium phosphate, sodium acetate and the like), an isotoner agent (sodium chloride, concentrated glycerol and the like), a thickener (carboxy vinyl polymer and the like), an absorption promotion agent and the like if necessary.

When the inhalant liquid formulation is used, the usual spray device (atomizer, nebulizer) is used and the usual inhalant device for powdered drug use is used to take the powdered formulation for inhalation.

The other compositions used for non-oral administration of the drug may contain one or more of the aforementioned active substances and a suppository may be used for rectal administration and a pessary may be used for vaginal administration which are prepared using the regular method.

Best Mode for Working the Invention

Next, we shall provide a detailed explanation of the present invention based on Practical Embodiments and Reference Embodiments of it. However, it should by no means be construed that the present invention is limited to these embodiments.

The solvents in brackets which are indicated by the location of chromatography isolation as well as by the TLC indicate the elution solvent or the developing solvent used and the ratio indicates the specific volume.

The solvents in brackets which are indicated by the location of the NMR indicate the solvents used for measuring. DMSO indicates dimethyl sulfoxide; DMF indicates N, N-dimethyl formamide and THF indicates tetrahydrofurane.

Further, the naming of the following compounds was carried out by using ACD Labs 6.0 Name.

Reference Example 1: (2S) 1-1 [(2S, 4S) -N- (t-butoxy carbonyl) -4- phenyl pyrrolidine-2-yl carbonyl] pyrrolidine-2-carbonitrile

We dropped triethyl amine (0.56 m l) at 0°C in a DMF (3 ml) solution of (2S, 4S) - t-butyl carbonyl-4-phenyl pyrrolidine (524 mg), benzotriazolyl methane sulfonate (426 mg) and 2-cyano pyrrolidine (2654 mg) and stirred the mixture at room temperature for 3 hours. We

diluted the reaction mixture using ethyl acetate, successively cleaned it in 1 M of hydrochloric acid, 1 M of an aqueous solution of sodium hydroxide, an aqueous solution of saturated sodium hydrogencarbonate and saturated brine and dried it and concentrated it. We carried out column purification of the residue and obtained the compound indicated in the title (440 mg).

Reference Example 2: (2RS, 4R)-2-phenyl thiazolidine-4-carboxylate

We added a solution of benzaldehyde (1.06 g) to solution of water (10 ml) of L-cysteine (1.21 g) and stirred the mixture for 1 hour. We filtered the eluate, cleaned and then dried the methanol—water (1 : 1) and obtained the compound in the title (1.80 g).

Reference Example 3: (2RS, 4R)-3-t-butoxy carbonyl-2-phenyl thiazolidine-4-carboxylic acid

We added di-t-butyl carbonate (1.87 g) to an aqueous solution of an ethanol (9 ml) of the compound produced in Reference Example 2 (1.79 g.) and 1 M sodium hydroxide (9 ml) and stirred the mixture for 5 hours at room temperature. We concentrated the reaction product, added 1 N hydrochloric acid (9.5 ml) and extracted it using ethyl acetate. We cleaned the residue using diisopropyl ether and dried it and obtained the compound indicated in the title (2.40 g).

Reference Example 4: (2E, 4R)-4-(t-butoxy carbonyl amino)-4-phenyl-2-methyl butenate

We stirred a solution made up of a dichloromethane (200 ml) of (2-(N-t-butoxy carbonyl amino)-2-phenyl ethanol) (14.1 g) and Des-Martin's reagent (1,1,1-triacetoxy)-1-1-dihydro-1,2-benziodoxol-3 (1H)-on) (25.3 g) for 1 hour at room temperature. We added (methoxy carbonyl methylene) triphenyl sulforane to the mixture and stirred it for 1 hour. We concentrated the reaction product, added toluene to the residue, filtered it and concentrated the filtrate. We carried out column refining of the residue and obtained the compound in the title (14.7 g).

Reference Example 5: (4R)-4-(t-butoxy carbonyl amino)-4-phenyl methyl butanate.

We added 10 % palladium carbon (1.5 g) to an ethanol (250 ml) solution of the compound produced in Reference Example 4 and stirred the mixture in a hydrogen ambient atmosphere for 6 hours at room temperature. We filtered the reaction mixture, concentrated the filtrate and obtained the compound in the title (11.05 g).

Reference Example 6: (2RS, 5R)-2-hydroxy-5-phenyl pyrrolidine-1-carboxylate-t-butyl

We slowly added hydrogenated diisobutyl aluminum (1.01 N toluene solution; 17.5 ml) at 70°C to a toluene solution (100 ml) of the compound produced in Reference Example 5 (5.19 g) and stirred the mixture for 2 hours. We added an aqueous solution of saturated sodium sulfate to the reaction mixture, filtered the solution at room temperature, extracted the filtrate using toluene, dried the organic layer and concentrated it and obtained the compound in the title.

Reference Example 7: (2RS, 5R)-2-methoxy-5-phenyl pyrrolidine-1-carboxylate-t-butyl

We added a p-toluene sulfonate 1 hydrate (168 mg) to a methanol solution (80 ml) of the compound produced in Reference Example 6 and stirred the mixture for 40 minutes. We added an aqueous solution of saturated sodium hydrogencarbonate to the reaction mixture, concentrated it, extracted it with ethyl acetate, dried it and then concentrated it. We carried out column refining on the residue and obtained the compound in the title (2.56 g).

Reference Example 8: (2RS, 5R)-2-cyano-5-phenyl pyrrolidine-1-carboxylate-t-butyl

We dropped a boron trifluoride ether complex (2.62 g) at -78°C in a dichloromethane (100 ml) solution of the compound produced in Reference Example 7 (2.56 g) and trimethyl silyl cyanide (1.83) and stirred the mixture for 15 minutes. We added an aqueous solution of saturated sodium hydrogencarbonate to the reaction mixture and raised the temperature to room temperature. We extracted the water layer using ethyl acetate, dried the organic layer and then concentrated it. We carried out column refining on the residue and obtained the compound in the title (2.42 g).

Reference Example 9: (2 RS, 5R)-1-(t-butoxy carbonyl)-5-phenyl pyrrolidine-2-carboxylate

We added an aqueous solution of 5N sodium hydroxide (30 ml) to an ethanol (50 ml) solution of the compound we produced in Reference Example 8 (1.59 g), stirred the mixture for 3 hours at 75°C, then stirred it overnight at room temperature and further stirred it for 3 hours at 75°C. We concentrated the reaction solution and extracted the residue in ethyl acetate. We dried the organic layer and then concentrated it and obtained the compound (2.42 g) in the title.

Reference Example 10: (3R)-1-thia-4-azaspiro [4.4] nonane-3-methyl carboxylate

We added cyclopentanone (1.70 ml) to an ethanol (20 ml) solution of L-cysteine • methyl ester • hydrochloride (3.00 g) and stirred the mixture for 3 hours at 70°C. We concentrated the reaction mixture, added an aqueous solution of saturated sodium hydrogencarbonate to the residue and extracted it with ethyl acetate. We cleaned the organic layer using successively water and saturated brine, dried it and concentrated it. We carried out column refining on the residue and obtained the compound (2.01 g) in the title.

Reference Example 11: (3R)-1-thia-4-azaspiro [4.4] nonane-3-carboxylate

We added an aqueous solution of 1 N sodium hydroxide (15 ml) at 0°C to an ethanol solution (20 ml) of the compound (2.01 g) produced in Reference Example 10 and stirred the mixture for 3 hours. We added 1N hydrochloric acid (15 ml) to the reaction mixture, concentrated it and obtained the compound (2.74 g) in the title.

Reference Example 12: (2-aminomethyl-indane-2-yl) methanol

We dropped a tetrahydrofuran solution (20 ml) of 2-cyano indane-2-ethyl carboxylate (6.02 g) in a diethyl ether (50 ml) suspension of aluminum hydroxide lithium (1.71 g) and refluxed the mixture for 3 hours. We cooled the reaction mixture to 0°C and dropped water (1.7 ml), a 15 % aqueous solution of sodium hydroxide (1.7 ml) and water (5.1 ml) and stirred the mixture for 30 minutes at room temperature. We filtered the reaction mixture, concentrated the filtrate and obtained the compound (4.45 g) in the title.

Reference Example 13: 2-t-butoxy carbonyl aminomethyl indane-2-yl methanol

We added di-t-butyl carbonate (5.49 g) to a 1,4- dioxane (40 ml) of the compound (4.45 g) produced in Reference Example 12 and stirred the mixture for 4 hours at room temperature. We diluted the reaction mixture with ethyl acetate and cleaned it using successively water and saturated brine, dried it and concentrated it. We recrystallized the residue using t-butyl methyl ether and obtained the compound (3.63 g) in the title.

Reference Example 14: 2-t-butoxy carbonyl aminomethyl indane-2-yl carbaldehyde

We added triethyl amine (14 ml) to a DMSO (80 ml) solution of the compound (4.60 g) which was produced in Reference Example 13 and then added a sulfur trioxide pyridine complex (7.93 g) little by little and stirred the mixture for 2 hours at room temperature. We emptied the reaction mixture into ice water and extracted it using ethyl acetate. We cleaned the organic layer in saturated brine, dried it and concentrated it. We carried out column refining of the organic layer and obtained the compound (4.21 g) in the title.

Reference Example 15: [2-(2-methoxy vinyl) indane-2-yl] methyl carbamate-t-butyl (EZ mixture)

We dropped a t-butanol (95 ml) solution of potassium-t-butoxide (8.57 g) at 0°C in a THF (75 ml) suspension of chloride (methoxy methyl) triphenyl phosphonium (26.2 g) and stirred the mixture for 1 hour. We dropped the THF (10 ml) solution of the compound (4.20 g) obtained in Reference Example 14 and stirred the mixture for 1 hour at 0°C. We added water (50 ml) to the reaction mixture and extracted it using ethyl acetate (200 ml). We cleaned the organic layer successively with water and saturated brine, dried it and concentrated it. We carried out column refining of the residue and obtained the compound (3.87 g) in the title.

Reference Example 16: (2' RS)-2'-methoxy spiro [indane-2,4'-pyrrolidine]-1'-carboxylate-t-butyl

We added p-toluene sulfonate 1 hydrate (300 mg) to a methanol (16 ml) and water (2 ml) solution of the compound (3.87 g) produced in Reference Example 15 and stirred the mixture for 15 hours at room temperature. We added an aqueous solution of saturated sodium hydrogencarbonate (10 ml) to the reaction mixture and concentrated it. We extracted the residue using ethyl acetate, cleaned the organic layer with saturated brine, dried it and concentrated it. We recrystallized the residue using t-butyl methyl ether and obtained the compound (2.84 g) in the title.

Reference Example 17: (2' RS)-2'-cyano spiro [indane-2,4'-pyrrolidine]-1'-carboxylate-t-butyl

We successively dropped a cyanotrimethyl silane (3.4 ml) and a boron trifluoride diethyl ether complex (3.2 ml) at -78°C in a dichloromethane (30 ml) solution of the compound (3.47 g) which was produced in Reference Example 16 and stirred the mixture for 90 minutes at -78°C. We added an aqueous solution (20 ml) of saturated sodium hydrogencarbonate to the reaction mixture, washed the organic layer with saturated brine, dried it and concentrated it. We carried out column refining of the residue and obtained the compound (2.97 g) in the title.

Reference Example 18: (2' RS)-spiro [indane-2, 4'-pyrrolidine]-2'-carboxylate • hydrochloride

We reduced a concentrated hydrochloric acid (25 ml) suspension of the compound (2.96 g) which was produced in Reference Example 17 for 15 hours. We concentrated the reaction mixture, added ethanol to the residue and concentrated it. We added ethanol to the residue and filtered it. We concentrated the filtrate and obtained the compound (2.80 g) in the title.

Reference Example 19: (2' RS)-1'-(t-butoxy carbonyl)-spiro [indane-2,4'- pyrrolidine]-2'-carboxylate

We dissolved the compound (2.80 g) produced in Reference Example 18 in 1,4-dioxane (20 ml) and an aqueous solution (20 ml) of 1M sodium hydroxide, added a 1,4-dioxane (5 ml) solution of di-t-butyl carbonate (2.18 g) and stirred the mixture for 6 hours at room temperature. We added an aqueous solution of 5 % potassium hydrogensulfate to the reaction mixture so that pH was 2, extracted it with ethyl acetate, dried the organic layer and concentrated it. We recrystallized the residue using t-butyl methyl ether and obtained the compound (2.75 g) in the title.

Reference Example 20: (2S)-1-(t-butoxy carbonyl)-4-oxopyrrolidine-2-carboxylate

We carried out the same method as indicated in Reference Example 14 using N-t-butoxy carbonyl hydroxy proline (22.3 g) and obtained the compound (11.9 g) in the title.

Reference Example 21: (2S, 4E)-4-benzylidene-N-(t-butoxy carbonyl) pyrrolidine-2-carboxylate

We added a DMSO (30 ml) solution of benzyl triphenyl phosphonium (11.7 g) to a DMSO (30 ml) suspension of sodium hydroxide (1.15 g) and stirred the mixture at 70°C. We cooled it until the solution had become uniform and dropped the DMSO (10 ml) solution of the compound (2.29 g) which was produced in Reference Example 20. We stirred the mixture for 3 hours at 70°C and stirred it all night at room temperature. We dropped the reaction mixture in an ice water solution of potassium hydrogencarbonate (2 g). We cleaned it with diethyl ether and then made the water layer acidic using 1N hydrochloric acid and extracted it with ethyl acetate and concentrated the organic layer. We dissolved the residue in an aqueous solution of 1N sodium hydroxide and cleaned the organic layer with saturated brine, dried it and concentrated it. We dissolved the residue in ethyl acetate and added dicyclo hexyl amine. We filtered the deposition product, cleaned it with ethyl acetate and dried it. We added 1N hydrochloric acid and ethyl acetate to the solid obtained, cleaned the organic layer in saturated brine and obtained the compound (1.20 g) in the title.

Reference Example 22: (2S, 4RS)-4-benzyl-1-(t-butoxy carbonyl) pyrrolidine-2-carboxylate

We carried the same operations as in Reference Example 5 using the compound produced in Reference Example 21 and obtained the product in the title.

Reference Example 23: (2S) -1-(t-butoxy carbonyl)-4-trifluoromethyl sulfonyl oxy-2, 5-dihydro-1H'-pyrrole methyl carboxylate

We dropped a THF (50 ml) solution of (2S)-N-(t-butoxy carbonyl)-4-oxopyrrolidine-2-carboxy methyl (Synthesis, 1986, 81) (30.2 g) at -78°C in a THF (150 ml) solution of sodium hexamethyl disilazane (27.3 g) in an argon ambient atmosphere. We stirred the mixture for 30 minutes at -78°C. We dropped a THF (120 ml) solution of N-phenyl trifluoromethane sulfonimide (48.7 g) in the mixture and stirred the mixture for 4 hours in the same ambient atmosphere. We added a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution to the reaction mixture, raised the temperature to room temperature and extracted it with ethyl acetate. We cleaned the organic layer successively with water and brine, dried it and then concentrated it. We carried out column refining on the residue and obtained the compound (12.0 g) in the title.

Reference Example 24: (2S)-1-(t-butoxy carbonyl)-4-(4-trifluoromethyl phenyl)-2,5-dihydro-1H'-pyrrole-2-methyl carboxylate

We added 4-trifluoromethyl benzene phoronate [phonetic] (392 mg), an aqueous solution of 2M potassium carbonate (3 ml) and tetra-cis (triphenyl phosphine) palladium (0) (77 mg) to a dioxane (27 ml) solution of the compound (1.00 g) produced in Reference Example 23 and refluxed the mixture for 30 minutes. We added water to the reaction mixture, extracted it with ethyl acetate, cleaned the organic layer successively with water and saturated brine, dried it and concentrated it. We carried out column refining of the residue and obtained the compound (1.00 g) in the title.

Reference Example 25: (2S, 4R)-1-(t-butoxy carbonyl)-4-(4-trifluoromethyl phenyl) pyrrolidine-2-methyl carboxylate

We carried out the same operations using the method indicated in Reference Example 5 using the compound (1.00 g) produced in Reference Example 24 and obtained the compound (684 mg) in the title.

Reference Example 26: (2S, 4R)-1-(t-butoxy carbonyl)-4-(4-trifluoromethyl phenyl) pyrrolidone-2-carboxylate

We carried out the same operations using the method indicated in Reference Example 25 using the compound (684 mg) produced in Reference Example 25 and obtained the compound (552 mg) in the title.

Reference Example 27: (4R)-3-[(4R)-3-(t-butoxy carbonyl)-2-phenyl thiazolidine-4-ylcarbonyl] thiazolidine-4-carboxylate amide

We added successively triethyl amine (607 mg), thiazolidine-4-carboamide • hydrochloride (Bioorg. Med. Chem. Lett. Vol. 6, No. 22, 2745-2748, 1996) (843 mg), 1-hydroxy benzotriazole • 1 hydrate (919 mg) and 1-ethyl-3-[3-(dimethyl amino) propyl] carboxyimide • hydrochloride (1.15 g) at room temperature to a DMF (10 ml) solution of (2RS, 4R)-3-t-butoxy carbonyl-2-phenyl thiazolidine-4-carboxylate (1.55 g) in an argon ambient atmosphere and stirred the mixture all night. We emptied the reaction mixture into ice water and extracted it using ethyl acetate. We cleaned the organic layer successively with 1 N hydrochloric acid, an aqueous solution of saturated sodium hydrogencarbonate and saturated brine, dried it and concentrated it. We carried out column refining of the residue and obtained the compound (1.62 g) in the title.

Reference Example 28: (4R)-3-[(2RS-4R)-3-(t-butoxy carbonyl)-2-phenyl thiazolidine-4-ylcarbonyl] thiazolidine-4-carbonitrile

We slowly dropped phosphorus oxychloride (0.93 ml) at -40°C in a pyridine (10 ml) solution of the compound (1058 mg) produced in Reference Example 27 and imidazole (340 mg) in an argon ambient atmosphere and stirred the mixture for 30 minutes at the same temperature. We poured the reaction mixture onto ice, made it acidic using 2N hydrochloric acid and extracted it using ethyl acetate. We washed the organic layer successively with 1N hydrochloric acid, an aqueous solution of saturated sodium hydrogencarbonate and saturated brine, dried it and concentrated it. We carried out column refining on the residue and obtained the compound (729 mg) in the title.

Reference Example 29: (2S, 4S)-4-allyl-1-(t-butoxy carbonyl)-pyrrolidine-2-methyl carboxylate

We dropped triethyl hydroxide boron lithium (1 M THF solution; 12.2 l) at -78°C in a THF (55 ml) solution of (2S, 4S)-4-allyl-1-(t-butoxy carbonyl)-5-oxopyrrolidine-2-methyl carboxylate (Tetrahedron Letters, 1998, 39, 5887-5890) (2.88 g) and stirred the mixture for 40 minutes. We added an aqueous solution of saturated sodium hydrogencarbonate (20 ml) to the reaction mixture and raised the temperature to 0°C . We dropped 35 % hydrogen peroxide (2 ml) in the mixture and stirred it for 20 minutes at 0°C . We concentrated the reaction mixture, extracted the residue using methylene chloride, dried it and concentrated it. We again dissolved the residue in methylene chloride and dropped triethyl silane (1.7 ml) and a boron trifluoride • diethyl ether complex (1.5 ml) at -78°C and stirred the mixture for 30 minutes. We dropped triethyl silane (1.7 ml) and a boron trifluoride • diethyl ether complex (1.5 ml) in the mixture and stirred it for 150 minutes. We added an aqueous solution of saturated sodium hydrogencarbonate (50 ml) in the reaction mixture, extracted it using dichloromethane at room temperature, dried it and concentrated it. We carried out column refining on the residue and obtained the compound (2.45 g) in the title.

Reference Example 30: (2RS)-1-(t-butoxy carbonyl)-4-benzyloxycarbonyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole-2-methyl carboxylate

We stirred a DMF (30 ml) solution of the compound (6.54 g) produced in Reference Example 23, benzyl alcohol (2.7 mg), triethyl amine (5 ml), triphenyl phosphine (548 mg) and palladium acetate (234 mg) for 15 hours at room temperature in a carbon monoxide ambient atmosphere. We emptied the reaction mixture into water and extracted it 3 times using ethyl acetate. We washed the combined organic layers successively with 1N hydrochloric acid, an aqueous solution of saturated sodium hydrogencarbonate and saturated brine, dried it and then concentrated it. We carried out column refining on the residue and obtained the compound (3.22 g) in the title.

Reference Example 31: cis-(2RS, 4RS)-1-(t-butoxy carbonyl)-2-methoxy carbonyl—pyrrolidine-4-carboxylate

We dissolved the compound (3.21 g) produced in Reference Example 30 in methanol (30 ml), added 10 % palladium carbon (containing 50 % water; 850 mg) and stirred the mixture for 90 minutes in a hydrogen gas ambient atmosphere. We filtered the reaction mixture, concentrated the filtrate and obtained the compound (2.55 g) in the title. This compound is a racemic body mixture with a cis relative configuration.

Reference Example 32: cis-(2RS, 4RS)-1-(t-butoxy carbonyl)-4-(5-methyl-oxadiazole-2-yl)-pyrrolidine-2-methyl carboxylate

We dropped chloroethyl formate (0.32 ml) at 0°C in a mixture containing the compound (819 mg) which was produced in Reference Example 31 and triethyl amine (0.46 ml) and stirred the mixture for 30 minutes. We added acetohydrazide (244 mg) and stirred it for 2 hours at 0°C and for 15 hours at room temperature. We diluted the reaction mixture with ethyl acetate, cleaned it successively with an aqueous solution of saturated sodium hydrogencarbonate and saturated brine, dried it and concentrated it. We dissolved the residue in THF (30 ml), added pyridine (0.51 ml) and thionyl (0.23 ml) at 0°C and stirred the mixture for 2 hours at 0°C . We

filtered the reaction mixture, concentrated the filtrate, dissolved the residue in toluene (30 ml) and refluxed it for 2 hours. We concentrated the reaction mixture, carried out column refining of the residue and obtained the compound (398 mg) in the title.

Reference Example 33: cis-(2RS, 4RS)-1-(t-butoxy carbonyl)-4-diazoacetyl pyrrolidine-2-methyl carboxylate

We dropped chloroisobutyl formate (0.86 ml) at -10°C in a mixture containing the compound (1.64 g) produced in Reference Example 31 and triethyl amine (0.92 ml) and stirred the mixture for 90 minutes at -10°C. We filtered the mixture, added the filtrate to an ether solution of diazomethane at 0°C and stirred the mixture for 2 hours at the same temperature. We concentrated the reaction mixture, carried out column refining of the residue and obtained the compound (1.10 g) in the title.

Reference Example 34: cis-(2RS, 4RS)-1-(t-butoxy carbonyl)-4-(2-methyl-1,3-thiazole-4-yl) pyrrolidine-2-methyl carboxylate

We added a 4N hydrogen chloride—dioxane solution (1 ml) at 0°C to a THF (20 ml) solution of the compound (1.08 g) which was produced in Reference Example 33 and stirred the mixture for 2 hours at the same temperature. We added ethyl acetate (20 ml) to the reaction mixture, cleaned it with successively an aqueous solution of saturated sodium hydrogencarbonate and saturated brine, dried it and concentrated it. We dissolved the residue in ethanol (7 ml), added thioacetamide (263 mg) and stirred the mixture for 15 hours at room temperature. We concentrated the reaction mixture, added an aqueous solution of saturated sodium hydrogencarbonate and extracted it with ethyl acetate. We cleaned the organic layer with saturated brine, dried it and concentrated it. We carried out column refining of the residue and obtained the compound (870 mg) in the title.

Reference Example 35: t-butyl (2S, 4R)-2-{[(2)-2-cyanopyrrolidine-1-yl] carbonyl}-4-[2-(methoxy carbonyl) phenyl] pyrrolidine-1-carboxylate

We carried out the same operations using the methods from Reference Example 24 to Reference Example 5 to Reference Example 1 using benzyl ester instead of the compound which was produced in Reference Example 23 (methyl ester) and we obtained the compound in the title.

Reference Example 36: 2-((3R, 5S)-1-(t-butoxy carbonyl)-5-{[(2S)-2-cyanopyrrolidine-1-yl] carbonyl} pyrrolidine-3-yl) benzoate

We added lithium iodide (3.0 g) to a dimethyl formamide (90 ml) solution of the compound (540 mg) produced in Reference Example 35 and refluxed the mixture for 15 hours. We placed the reaction mixture in water and cleaned with ethyl acetate, neutralized the water layer and extracted it using ethyl acetate. We dried the organic layer and then concentrated it, refined it using silica gel column chromatography (chloroform / methanol) and obtained the compound (198 mg) in the title.

Reference Example 37: t-butyl (2S, 4R)-4-(2-t-butoxy-2-oxoethyl)-2-{[(2S)-2-cyanopyrrolidine-1-yl] carbonyl} pyrrolidine-1-carboxylate.

We carried out the same operations as in the methods indicated from Reference Example 11 to Reference Example 1 using t-butyl N-t-butoxy carbonyl-5-methoxy carbonyl pyrrolidine-3-yl acetate).

Reference Example 38: [4- ((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-cyanopyrrolidine-1-yl] carbonyl} pyrrolidine-3-yl) phenoxy] butanate benzyl ester

(a) We carried out the same operations (becoming Boc) as in the method indicated in Reference Example 3 using the compound produced in Practical Embodiment 19 (28) and obtained the N-Boc body.

(b) We dissolved the compound (300 mg) obtained in (a) in benzene (8 ml) and added 4-hydroxy butanate (182 mg), N, N, N', N-tetra methyl azodicarboxamide (402 mg) and tributyl phosphine (0.58 ml) and stirred it for 15 hours at 60°C. We filtered the reaction mixture, diluted the filtrate with ethyl acetate, washed it with successively an aqueous solution of sodium hydroxide and saturated brine, dried it and concentrated it. We refined the residue using silica gel column chromatography (hexane / ethyl acetate) and obtained the compound (310 mg) in the title.

Reference Example 39: 1-t-butyl 2-methyl (2S, 4R)-4-(2-hydroxy ethyl) pyrrolidine-1,2-dicarboxylate

We added triethyl amine (0.42 ml) and chloromethyl formate (0.23 ml) at 0°C to a tetrahydrofuran (10 ml) solution of [(3R, 5S)-1-(t-butoxy carbonyl)-5-(methoxy carbonyl) pyrrolidine-3-yl] acetate (J. Org. Chem. 1989, 54, 109-115) (575 mg) and stirred the mixture for 2 hours at room temperature. We filtered the reaction mixture, concentrated the filtrate and dissolved the residue in tetrahydrofuran (5 ml). We dropped this solution in a water (5 ml) solution of sodium boron hydroxide (378 mg) which had been cooled to 0°C and stirred it for 1 hour at 0°C. We added water to the reaction mixture, extracted it with ethyl acetate, cleaned with successively water and saturated brine, dried it and concentrated it and obtained the compound (540 mg) in the title.

Reference Example 40: 1-t-butyl 2-methyl (2S, 4R)-4-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl oxy) ethyl] pyrrolidine-1,2-dicarboxylate

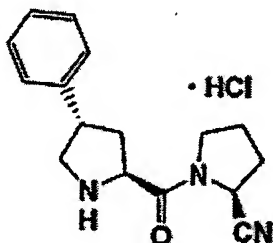
We added 3,4-dihydro-2H-pyran (0.27 ml) and pyridinium p-toluene sulfonate (50 mg) to a dichloromethane (4 ml) [Translator's note: the word "solution" seems to have been left out] of the compound (540 mg) which was produced in Reference Example 39 and stirred the mixture for 3 hours at room temperature. We added an aqueous solution of saturated sodium hydrogencarbonate to the reaction mixture, extracted it with ethyl acetate, cleaned it with successively water and saturated brine, dried it, concentrated it and obtained the compound (710 mg) in the title.

Reference Example 41: t-butyl (2S, 4R)-2-{[(2S)-2-cyanopyrrolidine-1-yl] carbonyl} -4-(2-hydroxy ethyl) pyrrolidine-1-carboxylate

We carried out operations in the same way as the method indicated in Reference Example 11 (NaOH) to Reference Example 1 (amidation) using the compound produced in Reference Example 40. We added p-toluene sulfonate 1 hydrate (25 mg) to a methanol (3 ml) solution of the compound (548 mg) obtained and stirred it for 4 hours at room temperature. We added an

aqueous solution of saturated sodium hydrogencarbonate to the reaction mixture, extracted it with ethyl acetate, cleaned it with water and saturated brine, dried it and concentrated it. We refined the residue by using silica gel column chromatography (hexane / ethyl acetate) and obtained the compound (307 mg) in the title.

Practical Embodiment 1: (2S)-1-[[[(2S, 4S)-4-phenyl pyrrolidine-2-yl] carbonyl] pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride



We added a 4N hydrogen chloride—ethyl acetate solution (2 ml) to an ethyl acetate (4 ml) solution of the compound (421 mg) which was produced in Reference Example 1 and stirred the mixture for 6 hours at room temperature. We centrifuged the deposition product, cleaned the precipitate using ethyl acetate and obtained the compound (205 mg) in the present invention.

TLC: R_f 0.43 (methylene chloride: methanol = 9 :1);

NMR (DMSO-d₆ : δ 2.16 (m, 4H), 2.44 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.62 (m, 4H), 4.75 (s, 1H). 4.84 (dd, J = 7.97, 4.67 Hz, 1H), 7.33 (m, 5H), 8.93 (s, 1H), 10.76 (s, 1H).

Practical Embodiment 1 (1) ~ Practical Embodiment 1 (4)

We carried out the same operations as in the method indicated in Practical Embodiment 1 and obtained the following compound in the present invention.

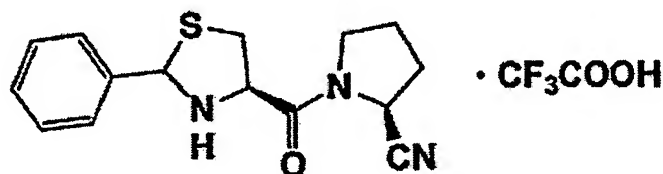
Practical Embodiment 1 (1) (1) : (2S)-1-[(2S)-2,3-dihydro-1H-indole-2-yl carbonyl] pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 1 (2) : (2S)-1- [(2S)-piperidine-2-yl carbonyl] pyrrolidine-2- carbo nitrile • Tri fluoroacetate

Practical Embodiment 1 (3) : (2S)-1-[(3S)-2, 3, 4, 9-tetrahydro-1H- β -carboline-3-yl carbonyl] pyrrolidine-2-carbonitrile • acetate

Practical Embodiment 1 (4) : (2S) –1-[(6S)-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo [4,5-c] pyridine-6-yl carbonyl] pyrrolidine-2-carbonitrile • acetate

Practical Embodiment 2 : (2S)-1- { [(4R)-2-phenyl-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl } pyridine-2- carbonitrile • trifluoroacetate



We carried out the same operations as in the methods indicated from Reference Example 1 to Practical Embodiment 1 using the compound produced in Reference Example 3 and obtained the compound in the present invention (we used trifluoroacetate instead of the hydrogen chloride—ethyl acetate used in Practical Embodiment 1).

TLC : R_f 0.62 (methylene chloride : methanol = 19 : 1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.66-7.30 (m, 5H), 5.88 (s, 0.2H), 5.69 (s, 0.8H), 4.70 (m, 1 H), 4.49 and 4.42 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.76-3.60 (m, 2H), 3.59 (dd, J = 10.8, 7.8 Hz, 0.8H), 3.44 (dd, J=10.8, 6.9 Hz, 0.2 H), 3.28 (dd, J = 10.8), 6.9 Hz, 0.8 H), 3.20 (dd, J = 10.8, 7.8 Hz, 0.2 H), 2.40 – 2.10 (m, 4H).

Practical Embodiment 2 (1) ~ Practical Embodiment 2 (46)

We carried out the same operations as in the methods indicated from Reference Example 2 to Reference Example 3 to Practical Embodiment 2 using an equivalent compound (depending on the case, hydrogen chloride—an ethyl acetate solution, a hydrogen chloride-dioxane solution may be used instead of the trifluoroacetate), and we obtained the compound in the present invention.

Practical Embodiment 2 (1) : (2S)-1- { [(4R)-2-isobutyl-1, 3- thiazolidine-4-yl] carbonyl } pyrrolidine-2- carbonyl • trifluoroacetate

Practical Embodiment 2 (2) : (2S)-1- { [(4R)-2- (2-phenyl ethyl)-1,3-thiazoldine-4-yl] carbonyl } pyrrolidine – 2- carbo nitrile

Practical Embodiment 2 (3) : (2S)-1- { [(4R)-2-pyridine-3-yl-1,3 – thiazolidine-4-yl] carbonyl } pyrrolidine-2-carbonitrile • trifluoroacetate

Practical Embodiment 2 (4) : (2S)-1-{[(4R)-2-isopropyl-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • trifluoroacetyl

Practical Embodiment 2 (5) : (2S)-1-{[(4R)-2-cyclohexyl-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • trifluoroacetate

Practical Embodiment 2 (6) : (2S)-1-{[(4R)-2-(1-ethyl propyl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • trifluoroacetate

Practical Embodiment 2 (7) : (2S)-1-{[(4R)-2-butyl-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • trifluoroacetate

Practical Embodiment 2 (8) : (2S)-1-{[(4R)-2-benzyl-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • trifluoroacetate

Practical Embodiment 2 (9) : (2S)-1-{[(4R)-2-ethyl-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • trifluoroacetate

Practical Embodiment 2 (10) : (2S)-1-{[(4R)-2-(1-adamantyl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile

Practical Embodiment 2 (11) : (2S)-1-{[(4R)-2-(2-adamantyl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • dihydrochloride

Practical Embodiment 2 (12) : (2S)-1-{[(4R)-2-pyridine-4-yl-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • dihydrochloride

Practical Embodiment 2 (13) : (2S)-1-{[(4R)-2-(1,3-thiazole-2-yl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • dihydrochloride

Practical Embodiment 2 (14) : (2S)-1-{[(4R)-2-(2,3-dimethoxy diphenyl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 2 (15) : (2S)-1-{[(4R)-2-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 2 (16) : (2S)-1-{[(4R)-2-(phenoxy methyl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 2 (17) : (2S)-1-{[(4R, 5R)-5-methyl-2-phenyl-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 2 (18) : (2S)-1-{[(4R)-2-(1,3-benzodioxol-4-yl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 2 (19) : (2S)-1- {[(4R)-2-(2,5-dimethoxy phenyl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 2 (20) : (2S)-1- ({ (4R)-2- [2- (phenyl thio) ethyl]-1,3 –thiazolidine-4-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 2 (21) : (2S)-1- ({ (4R)-2-[2-(phenyl thio) ethyl]-1,3-thiazolidine-4-yl} carbo nitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 2 (22) : (2S)-1- {[(4R)-2-(2,6-dimethoxy phenyl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 2 (23) : (2S)-1- {[(4R)-2-(3,4-dimethoxy phenyl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 2 (24) : (2S)-1- {[(4R)-2-(3,5-dimethoxy phenyl)-1,3 –thiazolidine-4-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 2 (25) : (2S)-1- {[(4R)-2-(2,4-dimethoxy phenyl)-1,3 –thiazolidine-4-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 2 (26) : (2S)-1- {[(4R)-2-(4-phenoxy phenyl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 2 (27) : (2S)-1- {[(4S)-2-phenyl-1,3-thiadinane-4-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 2 (28) : (2S)-1- {[(4R)-2-(2-methoxy phenyl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

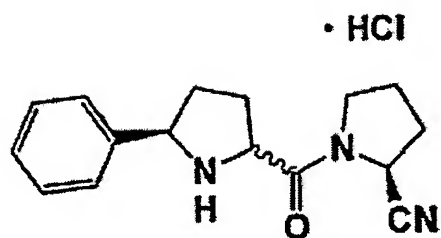
Practical Embodiment 2 (29) : (2S)-1- {[(4R)-2-(3-methoxy phenyl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 2 (30) : (2S) –1- {[(4R)-2- (4-methoxy phenyl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 2 (31) : (2S)-1- {[(4R)-2-(3-phenoxy phenyl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 2 (32) : (2S)-1- {[(4R)-2-(2,3,4-trimethoxy phenyl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

- Practical Embodiment 2 (33) :** (2S)-1-[[[(4R)-2-(2,4,5-trimethoxy phenyl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl] pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride
- Practical Embodiment 2 (34) :** (2S)-1-[[[(4R)-2-(2-ethoxy phenyl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl] pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride
- Practical Embodiment 2 (35) :** (2S)-1-[[[(4R)-2-(3-ethoxy phenyl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl] pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride
- Practical Embodiment 2 (36) :** (2S)-1-[[[(4R)-2-(4-ethoxy phenyl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl] pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride
- Practical Embodiment 2 (37) :** (2S)-1-[[[(4R)-2-(3,4,5-trimethoxy phenyl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl] pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride
- Practical Embodiment 2 (38) :** (2S)-1-[[[(4R)-2-(4-propoxy phenyl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl] pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride
- Practical Embodiment 2 (39) :** (2S)-1-[[[(4R)-2-(3-cyanophenyl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl] pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride
- Practical Embodiment 2 (40) :** (2S)-1-[[[(4R)-2-(4-cyano phenyl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl] pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride
- Practical Embodiment 2 (41) :** (2S)-1-[[[(4R)-2-(4-pyridine-2-yl phenyl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl] pyrrolidine-2-carbonitrile • dihydrochloride
- Practical Embodiment 2 (42) :** 3-((4R)-4-[[[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl]-1,3-thiazolidine-2-yl] benzoate • hydrochloride
- Practical Embodiment 2 (43) :** 4-((4R)-4-[[[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl]-1,3-thiazolidine-2-yl] benzoate • hydrochloric acid
- Practical Embodiment 2 (44) :** 3-((4R)-4-[[[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl]-1,3-thiazolidine-2-yl)-N, N-dimethyl benzamide • hydrochloric acid
- Practical Embodiment 2 (45) :** 4-((4R)-4-[[[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl]-1,3-thiazolidine-2-yl)-N, N-dimethyl benzamide • hydrochloride
- Practical Embodiment 2 (46) :** (2S)-1-[(4R)-spiro [1,3-thiazolidine-2,2'-tricyclo [3.3.1. 1^{3,7}] decane]-4-yl carbonyl] pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride
- Practical Embodiment 3 :** (2S)-1-[[[(5R)-5-phenyl pyrrolidine-2-yl] carbonyl] pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride



We carried out the same operations as in the methods indicated in Reference Example 1 to Practical Embodiment 1 using the compound which was produced in Reference Example 9 and obtained the compound in the present invention.

High Polarized Body

TLC: Rf 0.57 (chloroform : methanol = 5 : 1);

NMR (CDCl₃) : δ 1.80-2.80 (m, 8 H), 3.50-3.80 (m, 2H), 4.60-5.00 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.61 (m, 2H).

Low Polarized Body

TLC: Rf 0.59 (chloroform : methanol = 5 : 1);

NMR (CDCl₃) : δ 2.00-2.60 (m, 8H), 3.30-4.00 (m, 2H), 4.70-5.20 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.58 (m, 2H).

Practical Embodiment 3 (1) ~ Practical Embodiment 3 (5)

We carried out the same operations as indicated in the methods indicated from Reference Example 4 to Reference Example 5 to Reference Example 6 to Reference Example 7 to Reference Example 8 to Reference Example 9 to Practical Embodiment 3 and we obtained the compound in the present invention.

Practical Embodiment 3 (1) : (2S)-1-(1-azaspiro [4,4] nona-2-yl carbonyl) pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

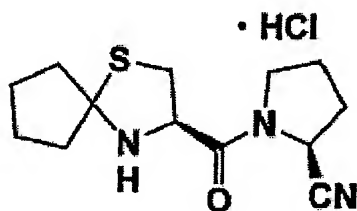
Practical Embodiment 3 (2) : (2S)-1- {[(5S)-5-phenyl pyrrolidine-2-yl] carbonyl } pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 3 (3) : (2S)-1- {[(2S)-5-vinyl pyrrolidine-2-yl] carbonyl } pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 3 (4) : (2S)-1- {[(2S)-5-ethyl pyrrolidine-2-yl] carbonyl } pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 3 (5) : (2S)-1-(1-azaspiro [4.5] deca-2-yl carbonyl) pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 4 : (2S)-1-[(3R)-1-thia-4-azaspiro [4,4] nona-3-yl carbonyl] pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride



We carried out the same operations as the method indicated in Reference Example 1 using the compound produced in Reference Example 11 (transforming to a salt equivalent using a publicly known method if necessary) and we obtained the compound in the present invention.

TLC: R_f 0.20 (tolene : ethyl acetate = 1 : 1);

NMR (DMSO-*d*₆ : δ 4.81 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H) 4.75 (dd, J = 9.0, 8.1 Hz, 1H), 3.81 (ddd, J = 9.6, 6.9, 6.9 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 11.4, 8.1 Hz, 1 H), 3.63 (ddd, J = 9.6, 6.9 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 11.4, 9.0 Hz, 1H), 2.45-1.95 (m, 8H), 1.87-1.55 (m, 4H).

Practical Embodiment 4 (1) ~ Practical Embodiment 4 (14)

We carried out the same operations as in the methods indicated from Reference Example 10 to Reference Example 11 to Practical Embodiment 4 and obtained the following compounds in the present invention.

Practical Embodiment 4 (1) : (2S)-1-[(7R)-5-thia-8-azaspiro [3.4] octa-7-yl carbonyl] pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 4 (2) : (2S)-1-{[(3R)-8-(phenyl sulfonyl)-1-thia-4,8-diazaspiro [4.5] deca-3-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile

Practical Embodiment 4 (3) : (2S)-1-{[(3R)-8-phenyl-1-thia-4,8-diazaspiro [4.5] deca-3-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile

Practical Embodiment 4 (4) : (2S)-1-{[(3R)-8-benzoyl-1-thia-4,8-diazaspiro [4.5] deca-3-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile

Practical Embodiment 4 (5) : (2S)-1-[(4' R)-spiro [fluorene-9,2'-[1,3] thiazolidine]-4'-ylcarbonyl] pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 4 (6) : (2S)-1-{[(3R)-8-acetyl-1-thia-4,8-diazaspiro [4.5] deca-3-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile

Practical Embodiment 4 (7) : (2S)-1-{[(3R)-8-(methyl sulfonyl)-1-thia-4,8-diazaspiro [4.5] deca-3-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile

Practical Embodiment 4 (8) : (2S)-1-[(11R)-1,4-dioxo-9-thia-12-azaspiro [4.2.4.2] tetradeca-11-yl carbonyl] pyrrolidine-2-carbonitrile

Practical Embodiment 4 (9) : (2S)-1-{[(3R)-8-phenyl-1-thia-4-azaspiro [4.5] deca-3-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 4 (10) : (2S)-1-{[(3R)-8,8-dimethyl-1-thia-4-azaspiro [4.5] deca-3-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

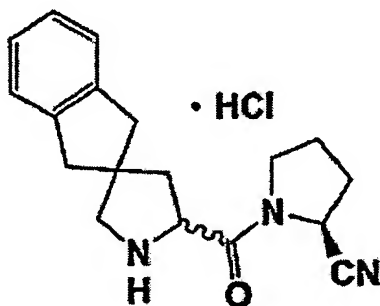
Practical Embodiment 4 (11) : (2S)-1-[(3R)-1-thia-4-azaspiro [4.5] deca-3-yl carbonyl] pyrrolidine-2-carbonitrile • trifluoroacetate

Practical Embodiment 4 (12) : t-butyl (3R)-3-{[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl}-1-thia-4,8-diazaspiro [4.5] decane-8-carboxylate

Practical Embodiment 4 (13) : (2S)-1-:[(4R)-2,2-diphenyl-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 4 (14) : (2S)-1-{[(4R)-2,2-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 5 : (2S)-1-(1,3-dihydrospiro [indene-2, 3'-pyrrolidine]-5'-yl carbonyl) pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride



We carried out the same operations as indicated in the methods in Reference Example 1 to Practical Embodiment 1 using the compound which was produced in Reference Example 17. We split this using silica gel column chromatography and obtained the compound in the present invention

High Polarized Body

TLC: Rf 0.32 (methylene chloride : methanol = 9 : 1);

NMR (DMSO- d_6): δ 1.97 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 2.99 (m, 4H), 3.25 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 7.17 (m, 4H), 8.82 (s, 1H), 10.65 (s, 1H).

Low Polarized Body

TLC: Rf 0.43 (methylene chloride : methanol = 9 : 1);

NMR (DMSO-d₆) : δ 1.97 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 2.99 (m, 4H), 3.25 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 7.17 (m, 4H), 8.82 (s, 1H), 10.65 (s, 1H).

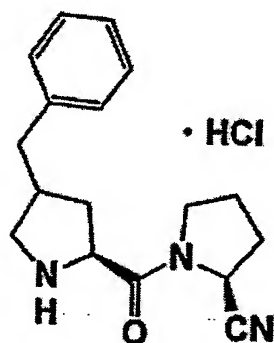
Practical Embodiment 5 (1) : (2S)-1-(2-azaspiro [4.4] nona-3-yl carbonyl] pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

We carried out the same operations as in the methods indicated in Reference Example 12 to Reference Example 13 to Reference Example 14 to Reference Example 15 to Reference Example 16 to Reference Example 17 to Reference Example 18 to Reference Example 19 to Practical Embodiment 5 and we obtained the compound in the present invention.

TLC: Rf 0.32, 0.23 (methylene chloride : methanol = 9 : 1);

NMR (CDCl₃) : δ 1.50-2.50 (m, 14H), 3.30-4.30 (m, 4H), 4.70-5.43 (m, 2H).

Practical Embodiment 6 : (2S)-1-{[(2S)-4-benzyl pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

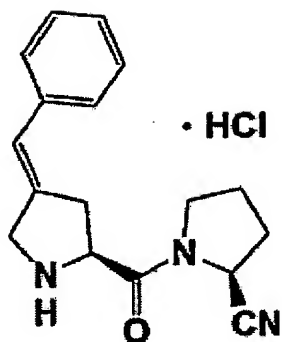


We carried out the same operations as indicated in the methods in Reference Example 1 to Practical Embodiment 1 using the compound which was produced in Reference Example 22 and we obtained the compound in the present invention.

TLC: Rf 0.36 (chloroform : methanol = 9 : 1);

NMR (DMSO-d₆) : δ 1.60 (m, 1H), 2.19 (m, 4H), 2.85 (m, 4H), 3.53 (m, 4H), 4.59 (m, 2H), 7.27 (m, 5H).

Practical Embodiment 7 : (2S)-1-{[(2S, 4E)-4-benzylidene pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

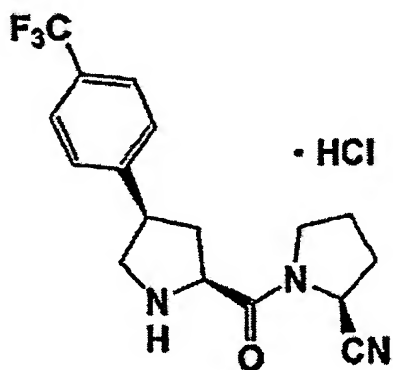


We carried out the same operations as indicated in the methods in Reference Example 1 to Practical Embodiment 1 using the compound which was produced in Reference Example 21 and we obtained the compound in the present invention.

TLC: Rf 0.32 (chloroform : methanol = 9 : 1);

NMR (DMSO- d_6 : δ 2.15 (m, 4H), 2.78 (dd, J = 17.31, 7.97 Hz, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 4.74 (t, J = 8.24 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 7.83, 4.81 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.34 (m, 5H).

Practical Embodiment 8 : (2S)-1-{{[2S], 4R}-4-[4-(trifluoromethyl) phenyl] pyrrolidine-2-yl} carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride



We carried out the same operations as indicated in the methods in Reference Example 1 to Practical Embodiment 1 using the compound produced in Reference Example 26 and obtained the compound in the present invention.

TLC: Rf 0.55 (chloroform : methanol = 5:1);

NMR (DMSO- d_6 : δ 1.80-2.30 (m, 5H), 3.00 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.67 (m, 4H), 4.63 (dd, J = 10.16, 7.14 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 7.97, 4.94 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.52 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.52 Hz, 2H), 9.61 (m, 2H).

Practical Embodiment 8 (1) ~ Practical Embodiment 8 (17)

We carried out the same operations as indicated in the methods in Reference Example 23 to Reference Example 24 to Reference Example 25 to Reference Example 26 to Practical Embodiment 8 and we obtained the compound in the present invention.

Practical Embodiment 8 (1) : (2S)-1- {[(2S, 4R)-4-phenyl pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 8 (2) : (2S)-1- {[(2S, 4R)-4-phenyl pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 8 (3) : (2S)-1- {[(2S, 4S)-4-(2-furyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 8 (4) : (2S)-1- {[(2S, 4R)-4-(4-fluorophenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 8 (5) : (2S)-1- {[(2S, 4R)-4-(methyl phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 8 (6) : (2S)-1- {[(2S, 4R)-4-pyridine-4-yl pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine • dihydrochloride

Practical Embodiment 8 (7) : (2S)-1- {[(2S, 4R)-4-pyridine-3-yl pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • dihydrochloride

Practical Embodiment 8 (8) : (2S)-1- {[(2S, 4R)-4-(3-methyl phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 8 (9) : (2S)-1- {[(2S, 4R)-4-(2-methyl phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 8 (10) : (2S)-1- {[(2S, 4S)-4-(1-benzofurane-2-yl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 8 (11) : (2S)-1- {[(2S, 4R)-4-(4-isopropyl phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 8 (12) : (2S)-1- {[(2S, 4R)-4-(3-furyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 8 (13) : (2S)-1- {[(2S, 4R)-4-(4-cyano phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

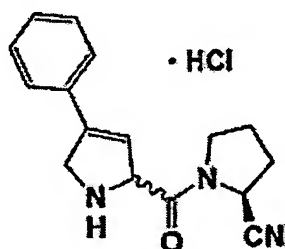
Practical Embodiment 8 (14) : 3-{[(2S, 4R)-4-phenyl pyrrolidine-2-yl] carbonyl}-1,3 – thiazolidine • hydrochloride

Practical Embodiment 8 (15) : (2S)-1-{[(2S, 4R)-4-(2,6-dimethyl phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 8 (16) : (2S)-1-{[(2S, 4R)-4- (1-naphthyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 8 (17) : (2S)-1-{[(2S, 4R)-4-(2-naphthyl) pyrrolidine –2- yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 9 : (2S)-1-[(4-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole-2-yl] carbonyl] pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

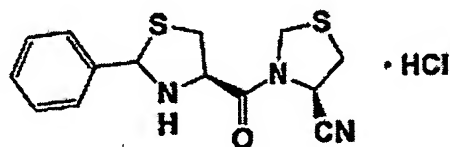


We carried out the same operations as indicated using the method indicated in Reference Example 24 to Reference Example 26 to Practical Example 8 using the compound which was produced in Reference Example 23 and we obtained the compound in the present invention.

TLC: Rf 0.44, 0.36 (chloroform: methanol = 9 : 1);

NMR (DMSO- d_6) : δ 2.19 (m,4H), 3.82 (m, 2H), 4.50 (m,2H), 4.83 (m, 1H), 5.44 (m,1H), 6.56 (m, 1H), 7.48 (m, 5H), 10.13 (m,1H).

Practical Embodiment 10 : (4R)-3-{[(4R)-2-phenyl-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl}-1,3- thiazolidine-4-carbonitrile • hydrochloride



We carried out the same operations as indicated in the methods in Practical Embodiment 1 using the compound produced in Reference Example 28 and we obtained the compound in the present invention.

TLC : Rf 0.60 (ethyl acetate: n-hexane = 2 :1);

NMR (DMSO-d₆) : δ 7.63-7.52 (m, 2H), 7.45-7.30 (m, 3H), 5.84-5.58 (m, 1H).
5.34-5.24 (m, 1H), 4.92-4.44 (m, 3H), 4.04 (bs, 2H), 3.62-3.14 (m, 4H).

Practical Embodiment 10 (1) ~ Practical Embodiment 10 (13)

We carried out the same operations as indicated in the methods indicated in Reference Example 27 to Reference Example 28 to Practical Embodiment 10.

Practical Embodiment 10 (1) : (4R)-3- {[(4R)-2-(2-phenyl ethyl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} -1,3-thiazolidine-4-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 10 (2) : (4R)-3- {[(4R)-2-isobutyl-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} -1,3-thiazolidine-4-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 10 (3) : (4R)-3- {[(4R)-2-(2-methyl phenyl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} -1,3-thiazolidine-4-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 10 (4) : (4R)-3- {[(4R)-2-(2-chlorophenyl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} -1,3-thiazolidine-4-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 10 (5) : (4R)-3- {[(4R)-2-(3-methyl phenyl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} -1,3-thiazolidine-4-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 10 (6) : (4R)-3- {[(4R)-2-(4-methyl phenyl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} -1,3-thiazolidine-4-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 10 (7) : (4R)-3- {[(4R)-2-(3-chlorophenyl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} -1,3-thiazolidine-4-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 10 (8) : (4R)-3- {[(4R)-2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} -1,3-thiazolidine-4-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 10 (9) : (4R)-3- {[(4R)-2-(2-methoxy phenyl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} -1,3-thiazolidine-4-carbonitrile • hydrochloride

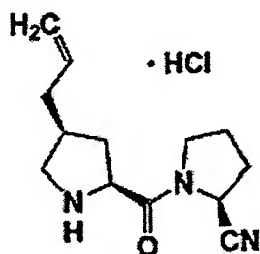
Practical Embodiment 10 (10) : (4R)-3- {[(4R)-2-(3-methoxy phenyl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl} -1,3-thiazolidine-4-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 10 (11) : (4R)-3- {[(4R)-2-(4-methoxy phenyl)-1,3-thiazolidine-4-yl] -1,3-thiazolidine-4-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 10 (12) : (4R)-3-{[(4R)-2-benzyl-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl}-1,3-thiazolidine-4-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 10 (13) : (4R)-3-{[(4R)-2-(3-phenyl propyl)-1,3-thiazolidine-4-yl] carbonyl}-1,3-thiazolidine-4-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 11 : (2S)-1-{[(2S, 4S)-4-aryl pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride



We carried out the same operations as indicated in the methods in Reference Example 11 to Reference Example 1 to Practical Embodiment 1 using the compound produced in Reference Example 29 and obtained the compound in the present invention.

TLC: R_f 0.40 (methylene chloride: methanol = 9 : 1);

NMR (DMSO-d₆): δ 1.44 (m, 1H), 1.90-2.50 (m, 8H), 2.60 (m, 1H), 2.87 (t, J = 10.03 Hz, 1H), 3.57 (m, 2H), 4.45 (t, J = 8.52 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 7.97, 4.67 Hz, 1H), 5.05 (m, 2H), 5.77 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.37 (s, 1H).

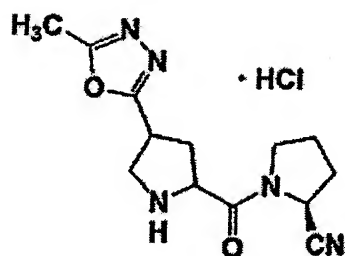
Practical Embodiment 11 (1) : (2S)-1-{[(2S, 4S)-4-propyl pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

We carried out the same operations as indicated in the methods in Reference Example 5 to Practical Embodiment 11 using the compound which was produced in Reference Example 29 and obtained the compound in the present invention.

TLC: R_f 0.34 (methylene chloride : methanol = 9 : 1);

NMR (DMSO-d₆): δ 0.86 (t, J = 7.00 Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 5H), 1.90-2.30 (m, 5H), 3.59 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.82 (dd, J = 7.83, 4.81 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.38 (s, 1H).

Practical Embodiment 12 : (2S)-1-{[4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazole-2-yl] pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

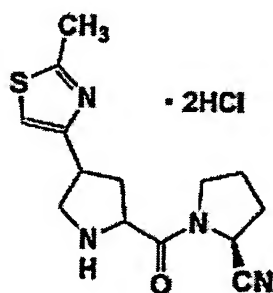


We carried out the same operations as indicated in the methods in Reference Example 11 to Reference Example 1 to Practical Embodiment 1 using the compound produced in Reference Example 32 and obtained the compound in the present invention.

TLC: Rf 0.42 (methylene chloride : methanol = 9 : 1);

NMR (DMSO- d_6) : δ 2.13 (m, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.86 (m, 3H), 4.70 (s, 1H) 4.77 (dd, J = 6.59, 4.12 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 10.49 (s, 1H).

Practical Embodiment 13 : (2S)-1-[[4-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)pyrrolidin-2-yl]carbonyl]pyrrolidine-2-carbonitrile • dihydrochloride

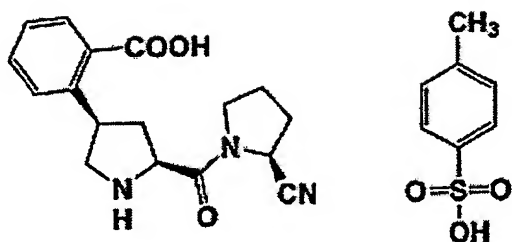


We carried out the same operations as indicated in the methods in Reference Example 11 to Reference Example 1 to Practical Embodiment 1 using the compound produced by Reference Example 34 and obtained the compound in the present invention as follows.

TLC: Rf 0.45 (methylene chloride : methanol : ethyl acetate = 17 : 2 : 1);

NMR (DMSO- d_6): δ 2.03 (m, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.62 and 2.63 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.69 (m, 3H), 4.63 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 7.39 and 7.41 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 10.64 and 10.82 (s, 1H).

Practical Embodiment 14 : 2-((3R,5S)-5-[[[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl]pyrrolidine-3-yl] benzoate • 4-methylene benzene sulfonate



We added p-toluene sulfonate (99.6 mg) to a 1,4-dioxane (2.4 ml) solution of the compound (198 mg) produced in Reference Example 36 and stirred it for 10 hours at 80°C. We concentrated the reaction mixture, cleaned the residue with diethyl ether and obtained the compound (161 mg) in the title.

TLC: Rf 0.29 (chloroform : methanol : acetate : water = 80 : 20 : 3 : 3);

NMR (DMSO-D₆) : δ 1.99 (m, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.89 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.54 (m, 3H), 4.37 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.86 (dd, J = 8.06, 5.13 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.80 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 13.16 (s, 1H).

Practical Embodiment 14 (1) ~ Practical Embodiment 14 (3)

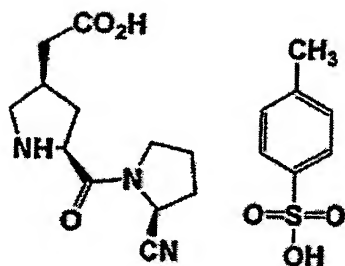
We carried out the same operations as the method indicated in Practical Embodiment 14 and obtained the following compounds.

Practical Embodiment 14 (1) : 5-((3R, 5S)-5- {[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl} pyrrolidine-3-yl]-2-hydroxy benzoate • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 14 (2) : 3 - ((3R, 5S)-5- {[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl} pyrrolidine-3-yl] benzoate • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 14 (3) : 4-((3R,5S)-5-{[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl} pyrrolidine-3-yl] benzoate • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 15 : ((3R,5S)-5-{[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl} pyrrolidine-3-yl] acetate • 4-methyl benzene sulfonate

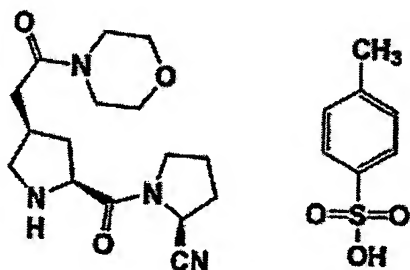


We carried out the same operations as indicated in the method in Practical Embodiment 14 using the compound which was produced in Reference Example 37 and we obtained the compound in the title.

TLC: R_f 0.17 (chloroform : methanol : acetate = 5 : 1 : 1);

NMR (DMSO-D₆): δ 1.45 (m, 1H), 2.13 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.55 (m, 4H), 2.94 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.82 (dd, J = 7.78, 4.85 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.87 Hz, 2H), 7.46 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 9.34 (s, 1H).

Practical Embodiment 16 : (2S)-1-{[(2S, 4R)-4-(2-morpholine-4-yl-2-oxyethyl)pyrrolidine-2-yl]carbonyl}pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methylbenzenesulfonate



We carried out the same operations as in the methods in Reference Example 3 (change to Boc) using the compound produced in Practical Embodiment 15 to Reference Example 1 (amidation) using morpholine to the method indicated in Practical Embodiment 14 and we obtained the compound in the title.

TLC: R_f 0.21 (ethyl acetate : acetate : water = 3 : 1 : 1);

NMR (DMSO-d₆): δ 1.46 (m, 1H), 2.08 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.45 (m, 11H), 4.48 (m, 1H), 4.82 (dd, J = 7.78, 4.85 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 8.67 (m, 1H), 9.32 (m, 1H).

Practical Embodiment 16 (1) ~ Practical Embodiment 16 (10)

We carried out the same operations as in the method indicated in Practical Embodiment 16 and obtained the following compounds (however, it should be noted that Practical Embodiment 16 (1) uses the compound produced in Reference Example 31 as a raw material).

Practical Embodiment 16 (1) : 5-{[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl} -N -phenyl pyrrolidine-3-carboxy amide • hydrochloride

Practical Embodiment 16 (2) : 2-((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl} pyrrolidine-3-yl] acetamide • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 16 (3) : 2-((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl} pyrrolidine-3-yl)-N-(methyl sulfonyl) acetamide • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 16 (4) : 2-((3R, 5R)-5- {[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl} pyrrolidine-3-yl)-N-methyl acetamide • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 16 (5) : 2-((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl}pyrrolidine -3-yl)-N,N-bis (2-methoxy ethyl) acetamide • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 16 (6) : 2- ((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl}pyrrolidine-3-yl)-N-(4-hydroxy butyl) acetamide • methyl benzene sulfonate

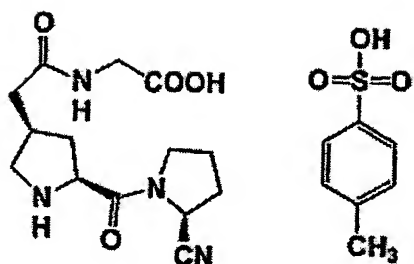
Practical Embodiment 16 (7) : (2S)-1- ((2S, 4R)-4-[2-4 (4-hydroxy piperidine-1-yl)-2-oxo ethyl] pyrrolidine-2-yl] carbonyl) pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 16 (8) : 2-((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl]-2-oxoethyl] pyrrolidine-2-yl] carbonyl) pyrrolidine-2-carbonitrile • 4 methyl benzene sulfonated

Practical Embodiment 16 (9) : 2-((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-cyano pyrrolidine -1-yl] carbonyl} pyrrolidine-3-yl]-N-(phenyl sulfonyl) acetamide • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 16 (10) : 2-((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl} pyrrolidine-3-yl)-N-[(1r, 5R, 7S)-3-hydroxy-1-adamantyl] acetamide • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 17 : {[(3R, 5S)-5-{[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl} pyrrolidine-3-yl) acetyl] amino} acetate • 4-methyl benzene sulfonate



We carried out the same operations according to the method indicated in Reference Example 3 to Reference Example 1 (using glycine • benzyl ester) using the compound produced in Practical Embodiment 15 → contact reduction (we carried out using the same method as Reference Example 5 in ethyl acetate using palladium hydroxide) to the method indicated in Practical Embodiment 14 and obtained the compound in the title.

TLC: R_f 0.19 (ethyl acetate : acetate : water = 3 : 1 : 1);

NMR (DMSO-D₆): δ 1.44 (m, 1H), 2.13 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.73 (d, J = 5.95 Hz, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.82 (dd, J = 7.87, 4.76 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 8.28 (t, J = 5.95 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.30 (s, 1H).

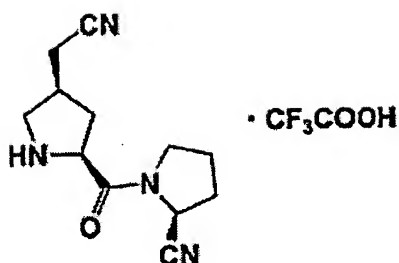
Practical Embodiment 17 (1) ~ Practical Embodiment 17 (2)

We carried out the same operations as the method indicated in the Practical Embodiment 7 and we obtained the following compound.

Practical Embodiment 17 (1): [[[3 R, 5S)-5-{[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl} pyrrolidine-3-yl] acetyl] (methyl) (amino] acetate • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 17 (2): [[[3R, 5S)-5-{[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl} pyrrolidine-3-yl] acetyl] (methyl) amino] acetate • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 18: (2S)-1-[(4R)-4-(cyano methyl)-L-propyl] pyrrolidine-2-carbonitrile • trifluoroacetate



We carried out the same operations as indicated in the method in Reference Example 3 using the compound produced in Practical Embodiment 16 (2) for change to Boc. We dissolved the compound (250 mg) obtained in THF (2 ml), added pyridine (0.18 ml) and a trifluoroacetate anhydride (0.12 ml) and stirred the mixture for 2 hours at 0°C. We added water to the reaction mixture, extracted it using ethyl acetate, cleaned it with successively 0.1 N hydrochloric acid, water and saturated brine, dried it and concentrated it. We cleaned the residue in ether-ethyl acetate (5 / 1) and obtained the Boc body of the compound in the title.

We carried out the same operations as in the method indicated in Reference Example 3 using the compound produced in Practical Embodiment 16 (2) for change to Boc. We dissolved the compound (250 mg) obtained in THF (2 ml), added pyridine (0.18 ml) and a trifluoro acetate anhydride (0.12 ml) at 0°C and stirred the mixture for 2 hours at 0°C. We added water to the reaction mixture, extracted it with ethyl acetate, cleaned it with successively 0.1 N hydrochloric acid, water and saturated brine, dried it and concentrated it. We cleaned the residue with ether—ethyl acetate (5 / 1) and obtained the Boc body of the compound (156 mg) in the title.

We carried out the same operations as the method indicated in Practical Embodiment 14 using the compound obtained and obtained the compound in the title.

TLC : R_f 0.35 (ethyl acetate : acetate : water = 3 : 1: 1);

NMR (DMSO-D₆) : δ 1.56 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 2.20 (m, 3H), 2.64 (m, 3H) 2.99 (m, 1H) 3.57 (m, 3H), 4.50 (m, 1H), 4.84 (dd, J = 7.81, 4.88 Hz, 1H) 8.83 (s, 1H) 9.46 (2, 1H).

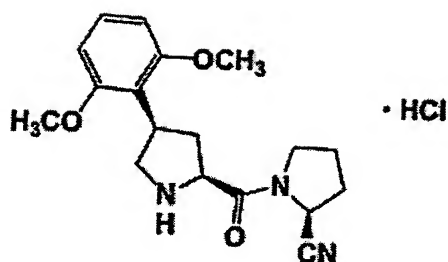
Practical Embodiment 18 (1) : (2S)-1-[(4R)-4- (4-cyano-2,6-dimethyl phenyl)-L-propyl] pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

We carried out the same operations as the method indicated in Practical Embodiment 18 and obtained the compound in the title.

Practical Embodiment 19 (1) ~ Practical Embodiment 19 (64)

We carried out the same operations as the methods indicated in Reference Example 24 to Reference Example 5 to Reference Example 11 to Reference Example 1 to Practical Embodiment 1 and obtained the following compound. Further, we used the deprotective reaction of the protective group as an intermediary when it was necessary.

Practical Embodiment 19 (1) : (2S)-1-{[(2S, 4R)-4-(2,6-dimethoxy phenyl) pyrrolidine-2-yl] pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride



TLC: Rf 0.44 (chloroform : methanol = 9 : 1);

NMR (DMSO- d_6): δ 2.01 (m, 2H), 2.19 (m, 3H), 2.61 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 4.13 (m, 1H), 4.61 (t, J = 8.65 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 6.66 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 8.38 Hz, 1H).

Practical Embodiment 19 (2) : (2S)-1-([(2S, 4R)-4-methyl pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 19 (3) : (2S)-1-([(2S, 4R)-4-(3-methoxy phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 19 (4) : (2S)-1-([(2S, 4R)-4-(2-methoxy phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 19 (5) : (2S)-1-([(2S, 4R)-4-biphenyl-3-yl pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 19 (6) : (2S)-1-([(2S, 4R)-4-(2,5-dimethoxy phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 19 (7) : (2S)-1-([(2S, 4R)-4-biphenyl-4-yl pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 19 (8) : (2S)-1-([(2S, 4R)-4-(3,4-dimethyl phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-hydrochloride

Practical Embodiment 19 (9) : (2S)-1-([(2S, 4R)-4-(2,5-dimethyl phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 19 (10) : (2S)-1-([(2S, 4R)-4-(2,4-methoxy phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 19 (11) : (2S)-1-([(2S, 4R)-4-(3,4-dimethoxy phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 19 (12) : (2S)-1- {[(2S, 4R)-4-biphenyl-2-yl pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 19 (13) : (2S)-1- {[(2S, 4R)-4-(2-isopropyl phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 19 (14) : (2S)-1- {(2S, 4R)-4- (2,3, 4-trimethoxy phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 19 (15): (2S)-1- {[(2S, 4R)-4-phenetyl pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 19 (16) : (2S)-1- {[(2S, 4R)-4-(1,3-benzoxole-5-yl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 19 (17) : N-[2-((3R, 5S)-5- {[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl} pyrrolidine-3-yl) phenyl] methane sulfonamide • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 19 (18) : 4-1((3R, 5S)-5- {[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl} pyrrolidine-3-yl)-N, N-dimethyl benzamide • methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 19 (19) : (2S)-1- {[(2S, 4R)-4-(4-hydroxy-2,6-dimethyl phenyl) pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 19 (20) : (2S)-1- {[(2S, 4R)-4-(4-methoxy-2,6-dimethyl phenyl) pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 19 (21) : (2S)-1- ({(2S, 4R)-4-[4-(benzyl oxy)-2,6-dimethyl phenyl] pyrrolidine-2-yl} carbonyl) pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 19 (22) : 4 -((3R, 5S)-5- {[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl} pyrrolidine-3-yl)-3,5-dimethyl phenyl methane sulfonate • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 19 (23) : (2S)-1- ({(2S, 4R)-4-[2-(benzyl oxy) phenyl] pyrrolidine-2-yl} carbonyl) pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 19 (24) : (2S)-1- ({(2S, 4R)-4-[2-hydroxy phenyl] pyrrolidine-2-yl} carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 19 (25) : (2S)-1- ({(2S, 4R)-4- [(2S, 4R)-4-[2-hydroxy-5-(methyl sulfonyl) phenyl] pyrrolidine-2-yl} carbonyl) pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

- Practical Embodiment 19 (26) :** 4-((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl} pyrrolidine-3-yl)-N, 3, 5-trimethyl benzamide • 4-methyl benzene sulfonate
- Practical Embodiment 19 (27) :** 4-((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl} pyrrolidine-3-yl) -N, N, 3,5-tetramethyl benzamide • 4- methyl benzene sulfonate
- Practical Embodiment 19 (28) :** (2S)-1-{(2S, 4R)-4-(4-hydroxy phenyl) pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate
- Practical Embodiment 19 (29) :** (2S)-1- {[(2S, 4R)-4-(3-hydroxy phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate
- Practical Embodiment 19 (30) :** 4-((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl} pyrrolidine-3-yl)-3,5-dimethyl benzamide • methyl benzene sulfonate
- Practical Embodiment 19 (31) :** (2S)-1-{[(2S, 4R)-4-(2,6-difluoro phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate
- Practical Embodiment 19 (32) :** (2S)-1-{[(2S, 4R)-4-(2-fluoro-6-methoxy phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate
- Practical Embodiment 19 (33) :** (2S)-1-((2S, 4R)-4-[4-(hydroxy methyl)-2,6- dimethyl phenyl] pyrrolidine-2-yl} carbonyl) pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate
- Practical Embodiment 19 (34) :** (2S)-1-((2S, 4R)-4-[4-(hydroxy methyl)-2,6-dimethyl phenyl] pyrrolidine-2-yl} carbonyl) pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate
- Practical Embodiment 19 (35) :** (2S)-1-{[(2S, 4R)-4-(2-methoxy-4,6-dimethyl phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate
- Practical Embodiment 19 (36) :** (2S)-1-{[(2S, 4R)-4-(4-hydroxy-2,3,6-trimethyl phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate
- Practical Embodiment 19 (37) :** (2S)-1-{(2S, 4R)-4- (2-hydroxy-4-methoxy-6-methyl phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate
- Practical Embodiment 19 (38) :** (2S)-1-{[(2S, 4R)-4-(4-hydroxy-3-methoxy phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate
- Practical Embodiment 19 (39) :** (2S)-1-{[(2S, 4R)-4-(3-hydroxy-2,4,6-trimethyl phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate
- Practical Embodiment 19 (40) :** (2S)-1-{[(2S), 4R)-4-(4-hydroxy-3,5-dimethyl phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 19 (41) : (2S)-1-([(2S, 4R)-4-(4-hydroxy-2-methoxy-6-methyl phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 19 (42) : (2S)-1-([(2S, 4R)-4-(2-ethyl-6-methyl phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 19 (43) : (2S)-1-([(2S, 4R)-4-(3-hydroxy-2,6-methyl phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 19 (44) : (2S)-1-([(2S, 4R)-4-[4-(2-hydroxy ethoxy)-2,6-dimethyl phenyl] pyrrolidine-2-yl] carbonyl) pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 19 (45) : (2S)-1-([(2S, 4R)-4-[4-(2-methoxy ethoxy)-2,6-dimethyl phenyl] pyrrolidine-2-yl] carbonyl) pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 19 (46) : (2S)-1-([(2S, 4R)-4-(4-hydrox-2,6-dimethoxy phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 19 (47) : (2S)-1-([(2S, 4R)-4-(4-ethoxy-2-hydroxy-6-methyl phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 19 (48) : (2S)-1-([(2S,4R)-4-(2-ethyl-4-hydrox-6-methyl phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 19 (49) : N-[4-((3R, 5S)-5{[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl} pyrrolidine-3-yl) phenyl] methane sulfamide • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 19 (50) : (2S)-1-([(2S, 4R)-4-[4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl oxy) phenyl] pyrrolidine-2-yl] carbonyl) pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

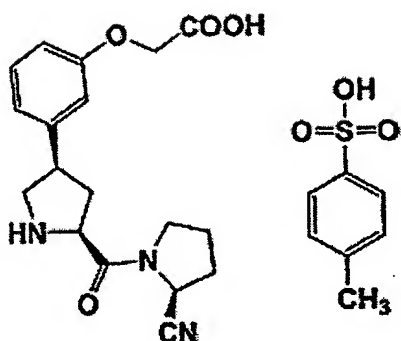
Practical Embodiment 19 (51) : (2S)-1-([(2S, 4R)-4- {4-[3-hydroxy-2-(hydroxy methyl) propoxy] phenyl} pyrrolidine-2-yl] carbonyl) pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 19 (52) : (2S)-1- {[(2S, 4R)-4-(2,6-diethoxy-4-hydroxy phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 19 (53) : (2S)-1-([(2S, 4R)-4-(2-ethoxy-4-hydroxy-6-methyl phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 19 (54) : (2S)-1-([(2S,4R)-4-(2-hydroxy-4-isopropoxy-6-methyl phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

- Practical Embodiment 19 (55) :** (2S)-1-{[(2S, 4R)-4-(4-hydroxy-2-isopropoxy-6-methyl phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate
- Practical Embodiment 19 (56) :** (2S)-1-{[(2S,4R)-4-(2-methoxy-1-naphthyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate
- Practical Embodiment 19 (57) :** (2S)-1-{[(2S, 4R)-4-(4-hydroxy-2-methyl-6-propyl phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate
- Practical Embodiment 19 (58) :** (2S)-1-{[(2S, 4R)-4-(3,4-dihydroxy phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate
- Practical Embodiment 19 (59) :** (2S)-1-{[(2S, 4R)-4-(3-hydroxy-2-methoxy-6-methyl phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate
- Practical Embodiment 19 (60) :** (2S)-1-({(2S, 4R)-4-[4-(benzyl oxy)-2-methoxy-6-methyl phenyl] pyrrolidine-2-yl] carbonyl) pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate
- Practical Embodiment 19 (61) :** (2S)-1-{[(2S,4R)-4-(5-hydroxy-2-methoxy phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-sulfonate
- Practical Embodiment 19 (62) :** (2S)-1-{[(2S, 4R)-4-(5-hydroxy-2-methyl phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate
- Practical Embodiment 19 (63) :** (2S)-1- {[(2S, 4R)-4-(3-hydroxy-2-methyl phenyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate
- Practical Embodiment 19 (64) :** (2S)-1-({(2S, 4R)-4-[3-hydroxy-4-(2-hydroxy ethoxy) phenyl] pyrrolidine-2-yl} carbonyl) pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate
- Practical Embodiment 20 :** [3-((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl} pyrrolidine-3-yl) phenoxy] acetate • 4-methyl benzene sulfonate



We carried out the same operations as in the method indicated in Reference Example 3 using the compound (LA-255) produced in Practical Embodiment 19 (29) and obtained the Boc body. We dissolved the Boc body (230 mg) in methyl ethyl ketone (3 ml), added potassium carbonate (414 mg) and bromo benzyl acetate (0.29 ml) and refluxed the mixture for 1 hour. We diluted the mixture with ethyl acetate, cleaned it with successively water and saturated brine, dried it using anhydrous magnesium sulfate and concentrated it. We refined the residue using silica gel column chromatography (hexane : ethyl acetate = 1 : 1) and obtained the compound (308 mg) in the title. We carried out the same operations on the compound obtained using the method indicated in Reference Example 5 to Practical Embodiment 14 and obtained the compound in the title.

TLC: Rf 0.39 (ethyl acetate: acetate : water = 3 : 1 : 1);

NMR (DMSO-D₆): δ 1.81 (m, 1H), 2.14 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.94 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.59 (m, 4H), 4.60 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.85 (dd, J = 7.96, 4.85 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.51, 2.29 Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.96 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 8.95 (m, 1H), 9.52 (m, 1H).

Practical Embodiment 20 (1) ~ Practical Embodiment 20 (6)

We carried out the same operations as the method indicated in Practical Embodiment 20 and obtained the following compounds.

Practical Embodiment 20 (1) : [4-((3R, 5S)-5- {[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl} pyrrolidine-3-yl) phenoxy] acetate • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 20 (2) : 2-[4-((3R, 5S)-5- {[(2S)-2-cyanopyrrolidine-1-yl] carbonyl} pyrrolidine-1-yl) carbonyl] pyrrolidine-3-yl) phenoxy]-2-methyl propanate • 4-methyl benzene sulfonate

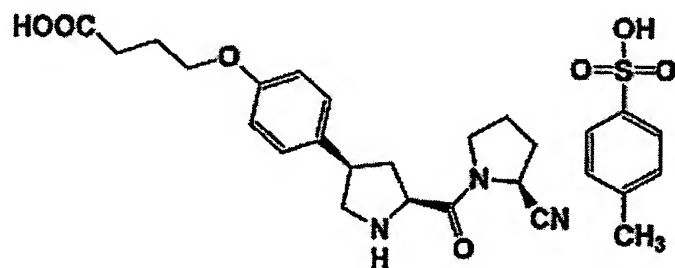
Practical Embodiment 20 (3) : [4-((3R, 5S)-5- {[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl} pyrrolidine-3-yl) -3,5-dimethyl phenoxy] acetate • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 20 (4) : 2, 2'-[[4-((3R,5S)-5-[[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl] pyrrolidine-3-yl) -1,2-phenylene] bis (oxy)] diacetate • 4- methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 20 (5) : [4- ((3R, 5S)-5- {[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl} pyrrolidine -3-yl)-3-methoxy-5-methyl phenoxy] acetate • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 20 (6) : [4- ((3R, 5S)-5- {[(2S)- 2- cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl} pyrrolidine-3-yl)-3,5-dimethoxy phenoxy] acetate • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 21 : 4-[4-((3R, 5S) -5- {[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl} pyrrolidine -3-yl) phenoxy] butonate • 4- methyl benzene sulfonate



We carried out the same operations as in the method indicated in Reference Example 5 to Practical Embodiment 14 using the compound produced in Reference Example 38 and obtained the compound in the title.

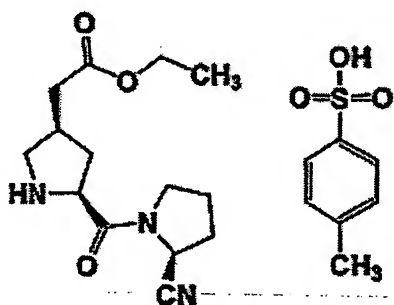
TLC: Rf 0.24 (chloroform : methane = 9 : 1);

NMR (DMSO-D₆) : δ 2.02 (m, 7H), 2.28 (s, 3H), 2.36 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 2.91 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.53 (m, 4H), 3.95 (t, J = 6.50 Hz, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.85 (dd, J = 7.87, 4.76 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 8.91 (m, 1H), 9.49 (m, 1H)

Practical Embodiment 21 (1) : trans-4-[4-(3R, 5S)-5- {[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl} pyrrolidine-3-yl) phenoxy] cyclohexane carboxylate • 4-methyl benzene sulfonate

We carried out the same operations as the method indicated in Practical Embodiment 21 and obtained the compound in the title

Practical Embodiment 22 : ethyl ((3R, 5S)-5- {[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl} pyrrolidine-3-yl] acetate • 4 -methyl benzene sulfonate



We carried out the same operations as in the method indicated in Reference Example 3 using the compound produced in Practical Embodiment 15. We added p-toluene sulfonate 1 hydrate (119

mg) to an ethanol solution (2 ml) of the compound (200 mg) obtained and refluxed the mixture for 4 hours. We concentrated the reaction mixture, cleaned the residue in ethyl acetate and obtained the compound (184 mg) in the title.

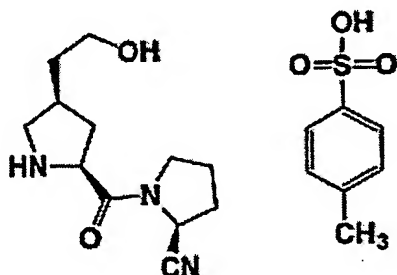
TLC: Rf 0.50 (chloroform : methanol = 5 : 1);

NMR (DMSO- D_6): δ 1.18 (t, J = 7.14 Hz, 3H), 1.46 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.63 (m, 4H), 2.96 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 4.06 (q, J = 7.14 Hz, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.83 (dd, J = 7.78, 4.85 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 8.72 (s, 1H), 9.31 (2, 1H).

Practical Embodiment 22 (1) : ethyl 4-[4-((3R, 5S)-5-[[[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl] pyrrolidine -3-yl] phenoxy] butonate • 4-methyl benzene sulfonate

We carried out the same operations as in the method indicated in Practical Embodiment 22 and obtained the compound in the title.

Practical Embodiment 23 : (2S)-1-[(4R)-4-(2-hydroxy ethyl)-L-prolyl] pyrrolidine-2-carbonitrile • 4- methyl benzene sulfonate



We carried out the same operations as in the method indicated in Practical Embodiment 14 using the compound produced in Reference Example 41 and obtained the compound in the title.

TLC: Rf 0.20 (chloroform : methanol : acetate = 8 : 2 : 1);

NMR (DMSO- D_6): δ 1.39 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 3.41 (m, 3H), 3.57 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.82 (dd, J = 7.69, 4.76 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 8.67 (s, 1H), 9.29 (s, 1H).

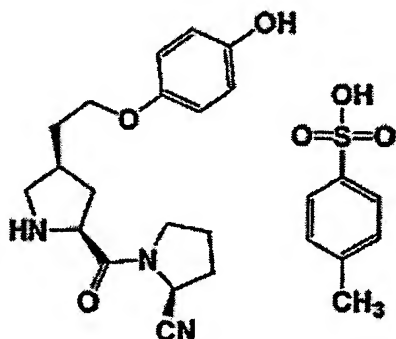
Practical Embodiment 23 (1) : (2S) - 1- [(4S) -4-(3-hydroxy propyl)-L-prolyl] pyrrolidine-2-carbonitrile • 4- methyl benzene sulfonate

We carried out the same operations as in the method indicated in Reference Example 39 to Reference Example 40 to Reference Example 41 to Practical Embodiment 23 and obtained the compound in the title.

Practical Embodiment 24 (1) ~ Practical Embodiment 24 (2)

We carried out the same operations as in the method indicated in Reference Example 38 (b) using the compound produced in Reference Example 41 to Reference Example 5 to Practical Embodiment 14 (using an equivalent alcohol body) and obtained the following compounds.

Practical Embodiment 24 (1) : (2S)-1-[(4R)-4-[2-(4-hydroxy phenoxy) ethyl] -L-prolyl] pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

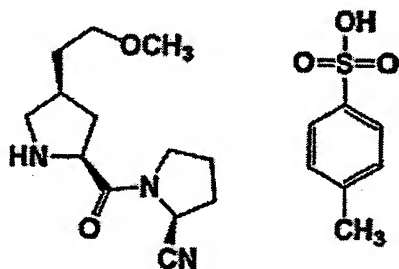


TLC: Rf 0.45 (chloroform : methanol : water = 3 : 1 : 0.1);

NMR (DMSO- D_6) 1.48 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.16 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.57 (m, 3H), 3.88 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.83 (dd, J = 7.96, 4.85 Hz, 1H), 6.66 (m, 2H), 6.73 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 8.06, 0.55 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 8.71 (s, 1H), 9.29 (s, 1H).

Practical Embodiment 24 (2) : 4-[2-((3R, 5S)-5-[[[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl] pyrrolidine-3-yl] ethoxy] benzoate • 4 -methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 25 : (2S)-1-[(4R)-4-(2-methoxy ethyl)-L-prolyl] pyrrolidine-2-carbonitrile • 4 -methyl benzene sulfonate



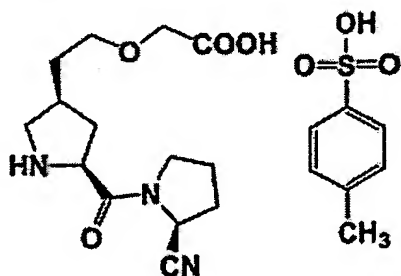
We added methyl iodide (0.14 ml) and silver oxide (I) to an acetonitrile (2 ml) solution of the compound (150 mg) prepared in Reference Example 41 and stirred it for 15 hours at room temperature. We carried out "selite" filtering of the reaction mixture and concentrated the filtrate. We refined the residue using silica gel column chromatography (hexane / acetone) and

obtained a methyl ether body (126 mg). We carried out the same operations as in the method in Practical Embodiment 15 using this compound and we obtained the compound in the title.

TLC: R_f 0.35 (chloroform: methanol: acetate = 8:2:1).

NMR (DMSO- D_6): δ 1.40 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.19 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.33 (m, 3H), 3.54 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.82 (dd, J = 7.69, 4.76 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.69 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 8.68 (s, 1H), 9.29 (s, 1H).

Practical Embodiment 26: [2-((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-cyano pyrrolidine -1-yl] carbonyl} pyrrolidine-3-yl) ethoxy] acetate • 4-methyl benzene sulfonate

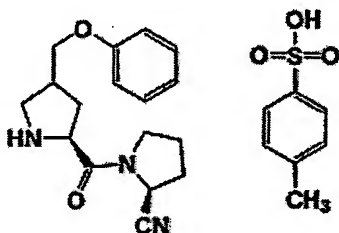


We added bromo acetate t-butyl (0.57 ml), hydrogen sulfate tetra butyl ammonium (44 mg) and a 40 % potassium hydroxide aqueous solution (1 ml) to a dichloromethane (3 ml) solution of the compound (460 mg) which was produced in Reference Example 40 and stirred the mixture for 8 hours at room temperature. We added water to the reaction mixture, extracted it with ethyl acetate, cleaned the organic layer with successively water and saturated brine, dried it and concentrated it. We refined the residue using silica gel column chromatography (chloroform / methanol) and obtained t-butyl ester (290 mg). We carried out the same operation as in the method indicated in Practical Embodiment 14 and obtained the compound in the title.

TLC: R_f 0.23 (chloroform: methanol: acetate = 3:1:1)

NMR (DMSO- D_6): δ 1.42 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 2.10 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 2.69 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.50 (m, 5H), 3.99 (s, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.82 (dd, J = 7.87, 4.58 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 8.67 (s, 1H), 9.29 (s, 1H).

Practical Embodiment 27 : (2S)-1-[4-(phenoxy methyl) prolyl] pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

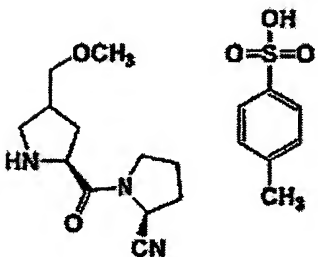
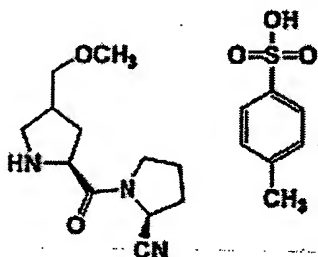


We carried out the same operations as the method in Reference Example 39 to Reference Example 40 to Reference Example 11 to Reference Example 38 (b) using the compound produced in Reference Example 31 (using phenol instead of 4-hydroxy butonate) to Reference Example 14.

TLC : R f 0.60, 0.53 (chloroform : methanol = 5 : 1);

NMR (DMSO- D_6) : δ 1.76 (m, 1H), 2.10 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 6.95 (m, 3H), 7.09 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.53 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 8.92 (s, 2H).

Practical Embodiment 28 : (2S)-1-[4-(methoxy methyl) -L - prolyl] pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate



We carried out the same operations as in the method indicated in Reference Example 39 to Reference Example 40 to Reference Example 11 to Reference Example 41 to Practical Example 25 using the compound produced in Reference Example 31 and obtained the compound in the title.

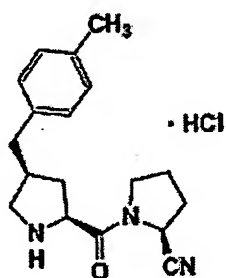
TLC : Rf 0.30 (chloroform : methanol = 5 : 1);

NMR (DMSO-D₆) : δ 1.63 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.65 (m, 2H), 3.13 (dd, J = 11.44, 7.41 Hz, 1H), 3.29 (m, 3H), 3.38 (m, 3H), 3.57 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 7.08 (d, J = 7.69 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.69 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 8.90 (s, 2H).

Practical Embodiment 29 (1) ~ Practical Embodiment 29 (19)

We carried out the same operations as in the method indicated in Reference Example 29 to Practical Embodiment 11 and we obtained the following compounds.

Practical Embodiment 29 (1) : (2S)-1-{[(2S, 4S)-4-(4-methyl benzyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride



TLC : R f 0.37 (chloroform: methanol = 9 : 1);

NMR (DMSO-D₆): δ 1.49 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.55 (m, 2H), 2.72 (m, 1 H), 2.95 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.51 (m, 3H), 4.43 (m, 1H), 4.82 (dd, J = 7.83, 4.81 Hz, 1H), 7.10 (m, 4H), 8.71 (m, 1H), 10.43 (m, 1H).

Practical Embodiment 29 (2) : (2S)-1-{[(2S, 4S)-4- (4-chlorobenzyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 29 (3) : (2S)-1-{[(2S, 4S)-4-buta-2-in-1-yl pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 29 (4) : (2S)-1-{[(2S, 4S)-4-propa-2-in-1-yl pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 29 (5) : (2S)-1- {[(2S, 4S)-4-benzyl pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine -2- carbo nitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 29 (6) : (2S)-1-{[(2S, 4R)-4-cyclohexyl pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • hydrochloride

Practical Embodiment 29 (7) : (2S)-1-{[(2S, 4S)-4- (4-cyano benzyl) pyrrolidine -2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 29 (8) : (2S)-1-{[(2S, 4R)-4- (2-atamantyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 29 (9) : (2S)-1- {[4-(2,2-dimethyl propyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 29 (10) : (2S)-1- {[4- (1,3 –benzodioxole-5-yl methyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4- methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 29 (11) : (2S)-1- {[4-(1,3 –benzodioxole –4-yl methyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 29 (12) : N-{4-chloro-2-[[[(3S, 5S)-5- {[(2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl} pyrrolidine-3-yl) methyl] phenyl] methane sulfonamide • 4- methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 29 (13) : N-{2-[(3S, 5S)-5- {[2S)-2-cyano pyrrolidine-1-yl] carbonyl} pyrrolidine-3-yl] methyl] phenyl} methane sulfonamide • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 29 (14) : (2S)-1- ({(2S, 4S)-4-[(2E) –3- phenyl propa-2-ene-1-yl] pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 29 (15) : (2S)-1- {[(2S, 4S)-4-(cyclohexa-1-ene-1-yl methyl { pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 29 (16) : (2S)-1- {[(2S, 4S)-4-(cyclopenta-1-ene-1-yl methyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 29 (17) : (2S)-1- {[(2S, 4S)-4-(pentafluorobenzyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

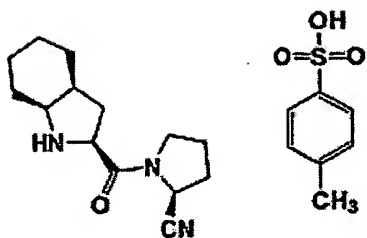
Practical Embodiment 29 (18) : (2S)-1- {[(2S, 4S)-4-(methyl mesityl methyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 29 (19) : (2S)-1- {[(2S, 4S) –4- (2-methyl propa-2-ene-1-yl] pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 30 (1) ~ Practical Embodiment 30 (3)

We carried out the same operations as in the method indicated in Reference Example 1 to Practical Embodiment 14 and obtained the following compounds.

Practical Embodiment 30 (1) : (2S)-1-[(2S, 3aS, 7aS)-octahydro-1H-indole-2-yl carbo nitrile] pyrrolidine-2-carbonitrile • 4-methyl benzene sulfonate



TLC : R_f 0.54 (chloroform : methanol = 9 : 1);

NMR (DMSO-D₆): δ 1.44 (m, 7H), 1.85 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 2.23 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 3.56 (m, 3H), 4.47 (dd, J = 7.69, 3.66 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 7.69, 4.76 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 8.09 (m, 1H), 9.59 (m, 1H).

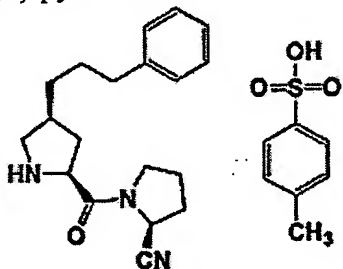
Practical Embodiment 30 (2) : (2S)-1-(octahydrocyclopenta [b] pyrrolidine-2-yl carbonyl) pyrrolidine-2-carbonitrile • 4 - methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 30 (3) : (2S)-1-{[(2S, 4S)-4-{1-hydroxy-1-methyl ethyl) pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4- methyl benzene sulfonate

Practical Embodiment 31 (1) ~ Practical Embodiment 31 (2)

We carried out the same operations as in the method indicated in Reference Example 29 to Practical Embodiment 11 (1) and obtained the following compounds.

Practical Embodiment 31 (1) : (2S)-1-{[(2S, 4S)-4-(3-phenyl propyl) pyrrolidine -2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4- methyl benzene sulfonate



TLC: R_f 0.58 (chloroform : methanol : methanol = 9 : 1);

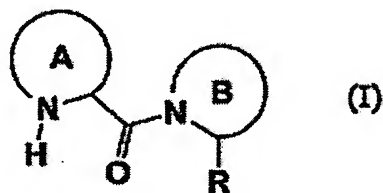
NMR (DMSO-D₆): δ 1.40 (m, 3H), 1.57 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 2.18 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.56 (t, J = 7.51 Hz, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.56 (t, J = 6.68 Hz, 2H), 4.42 (dd, J = 9.79, 7.78 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 7.87, 4.76 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 8.95 (s, 2H).

Practical Embodiment 31 (2) : (2S)-1-{[(2S, 4S)-4-isobutyl pyrrolidine-2-yl] carbonyl} pyrrolidine-2-carbonitrile • 4- methyl benzene sulfonate

Scope of Patent Claim

The present invention is a compound or a salt thereof which is represented by

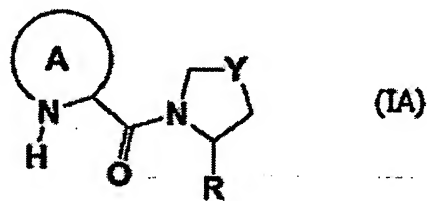
1. general formula (I)



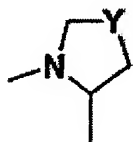
(where ring A represents a nitrogen-containing heterocyclic ring which may have a substitution group; ring B represents a 5 member heterocyclic ring which may have a substitution group; R represents a hydrogen atom or a cyano group);

a compound or a salt thereof as indicated in the previous item [I] which is represented by

2. general formula (IA)



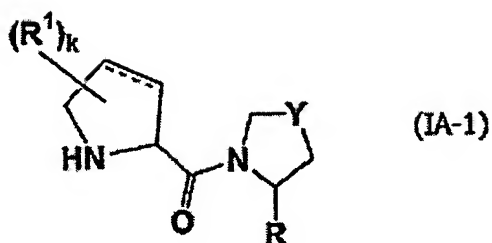
(where Y is $-\text{CH}_2-$, an oxygen atom, a nitrogen atom or a sulfur atom which may be oxidized; the ring which is represented by



may have a substitution group; the other symbols indicate the same as in the previous item [1]);

The compound or a salt thereof as indicated in the previous item [1] which is represented by

3. General formula (IA-1)



(where k number of R^1 are independent of one another,

(1) it may represent carbon chains C 1 ~ 8 which may be substituted by 1 ~ 5 units of R^2 ,

(2) it may represent a carbon ring which may be substituted by 1 ~ 5 units of R^3 ,

(3) it may represent a heterocycle which may be substituted by 1 ~ 5 units of R^3 (the carbon atoms in this heterocycle bond with ring A); or

(4) the ring A combines with contiguous carbon atoms or with the same carbon atoms and two R^1 form a carbon ring or a heterocycle (this ring may be further substituted by 1 ~ 5 units of R^3).

R^2 represents halogen, nitro, cyano, oxo, OR^{10} , $NR^{11}R^{12}$, SR^{10} , SO_2R^{13} , $COOR^{10}$, $CONR^{11}R^{12}$, COR^{13} , $=N-OR^{10}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $OCOR^{13}$, OSO_2R^{13} , $NR^{14}CONR^{11}R^{12}$, $NR^{14}COOR^{10}$, $OCOOR^{10}$, $OCONR^{11}R^{12}$, SO_2OR^{10} , OSO_2OR^{10} , SOR^{13} , a carbon ring which is substituted by 1 ~ 5 units of R^3 or a heterocycle which is substituted by 1 ~ 5 units of R^3 .

R^3 may be halogen, nitro, cyano, oxo, OR^{10} , $NR^{11}R^{12}$, SR^{10} , SO_2R^{13} , $COOR^{10}$, $CONR^{11}R^{12}$, COR^{13} , $=N-OR^{10}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $OCOR^{13}$, OSO_2R^{13} , $NR^{14}CONR^{11}R^{12}$, $NR^{14}COOR^{10}$, $OCOOR^{10}$, $OCONR^{11}R^{12}$, SO_2OR^{10} , OSO_2OR^{10} , SOR^{13} , a carbon chain which may have a substitution

group or C1 ~ 8 carbon chains which may be substituted by 1 ~ 5 groups selected from heterocycles which may have a substitution group,

halogen, nitro, cyano, oxo, OR^{10} , $NR^{11}R^{12}$, SR^{10} , SO_2R^{13} , $COOR^{10}$, $CONR^{11}R^{12}$, COR^{13} , $=N-OR^{10}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $OCOR^{13}$, OSO_2R^{13} , $CONR^{11}R^{12}$, $CONR^{11}COR^{13}$, $CONR^{11}SO_2R^{13}$, $NR^{14}CONR^{11}R^{12}$, $NR^{14}COOR^{10}$, $OCOOR^{10}$, $OCONR^{11}R^{12}$, SO_2OR^{10} , OSO_2OR^{10} , SOR^{13} , a

carbon chain may have a substitution group or a heterocycle which may have a substitution group;

R^{10} represents

(1) a hydrogen atom.

(2) C1 ~ 8 carbon chains which may have a substitution group,

(3) a carbon ring which may have a substitution group, or

(4) a heterocycle which may have a substitution group,

R^{11} , R^{12} and R^{14} are independent of one another and represent

(1) a hydrogen atom,

(2) C1 ~ 8 carbon chains which may have a substitution group,

(3) a carbon ring which may have a substitution group,

(4) a heterocycle which may have a substitution group,

- (5) COR^{13} or
 (6) SO_2R^{13}

R^{13} represents

- (1) C1 ~ 8 carbon chains which may have a substitution group,
 (2) a carbon ring which may have a substitution group or
 (3) a heterocycle which may have a substitution group,

k is 0 or an integer from 1 to 5.



is a double bond.

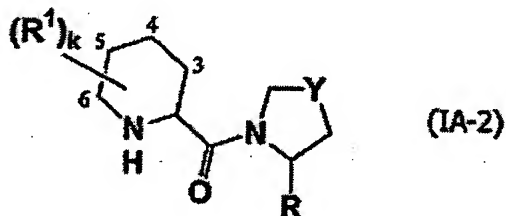
However, when



is a single bond, k is an integer from 1 to 5. Other symbols mean the same as they did in previous items [1] and [2]).

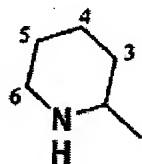
the compound or salt thereof which is mentioned in the previous item [1] which is represented by

4. general formula (IA-2)

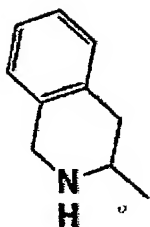


(where all of the symbols mean the same as they did in the previous items [1] and [2].

However, the ring which is represented by

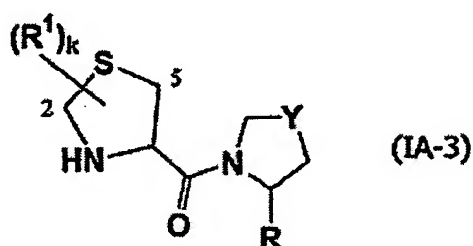


combines with 2 R^1 and does not form



The compound or its salt which is mentioned in the previous item [1] which is a group which is represented by

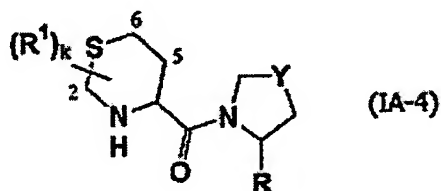
5. general formula (IA-3)



(where all of the symbols mean the same as Claim 2).

The compound and its salt which is mentioned in which the previous item [1] which is a group which is represented by

6. general formula (IA-4)



(where all of the symbols mean the same as they did in Claim 2).

7. A dipeptyl peptidase IV inhibitor which has as its active ingredient the compound or its salt which is indicated in general formula (1) in any of the items [1] through [5] above.

8. The agent indicated in the previous item [7] which is a preventive or therapeutic agent for dipeptidyl peptidase IV intervening diseases;

9. The agent indicated in the previous item [8] wherein the dipeptidyl peptidase IV intervening disease is a diabetes, obesity, autoimmune disease, cancer metastasis, HIV infection, skin disease or prostate hypertrophy.

10. A dipeptidyl peptidase IV inhibitor which combines the compound and its salt which is indicated in the general formula (I), the PPART agonist mentioned in the previous item [I] and one or two or more types of agent selected from the following: a sulfonyl urea group blood sugar lowering agent, an insulin sensitive enhancer and an α -glucosidase inhibitor.

11. A method of inhibiting dipeptidyl peptidase IV which is made by administering the compound or its salt indicated in the general formula (I) of the effective dose for mammals;

12. Use of the compound or its salt which is indicated by general formula (I) to produce the dipeptidyl peptidase IV;

13. A medical composition which contains the compound or its salt which is indicated in item [1] above.

14. Relates to a prodrug of the compound which is indicated in item [I] above.